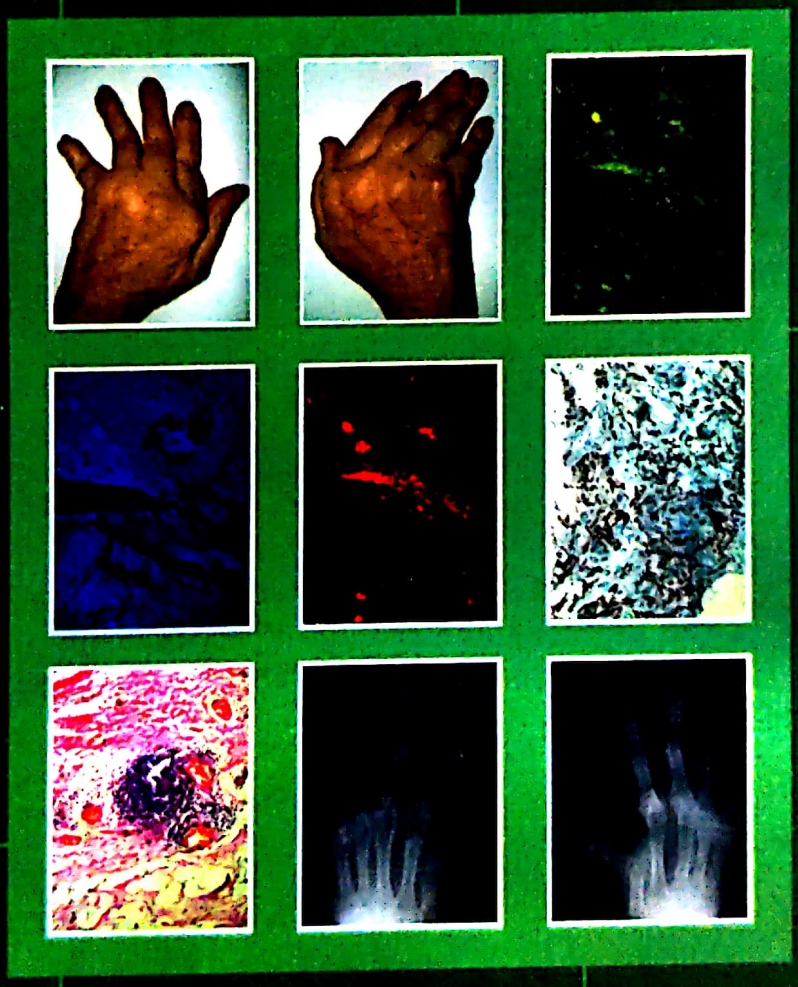
DE LA PATOGENIE LA CLINICĂ



Andra Bălănescu

EDITURA MEDICALĂ AMALTEA

POLIARTRITA reumatoidă

DE LA PATOGENIE LA CLINICĂ

Scanned with OKEN Scanner

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
BĂLĂNESCU, ANDRA
Poliartrita reumatoidă: de la patogenie la clinică/
Andra Bălănescu. - Bucureşti : Amaltea, 2007
Bibliogr.

ISBN 978-973-7780-77-5

616.72-002.77

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

I. Introducere 9
1. Istoric 9
2. Definiţie 14
3. Epidemiologie 15
4. Impactul socio-economic 16

II. Etiologia poliartritei reumatoide 21
1. Sexul 21
2. Agenţii infecţioşi 22
3. Autoimunitatea 23
4. Factorii genetici 27
5. Alţi factori 32

III. Modificări anatomo-patologice în poliartrita reumatoidă 37
1. Sinoviala normală 37
2. Sinoviala reumatoidă 40
3. Afectarea osului 49
4. Afectarea cartilajului 49
5. Afectări extra-articulare 50

IV. Patogenia poliartritei reumatoide 53
1. Imunitatea celulară 53
2. Imunitatea umorală 59
3. Citokinele 62
4. Angiogeneza 75
5. Semnale transducţionale şi factori transcripţionali 77
6. Celula dendritică 79
7. Mecanismele distrucţiei cartilaginoase 86
8. Mecanismele distrucţiei osoase 89

V. Tabloul clinic al poliartritei reumatoide 99
1. Debut 99
2. Afectarea articulară 100
3. Afectări extra-articulare 109
4. Evoluţie, complicaţii şi prognostic 115
5. Metode de evaluare clinică 116

VI. Explorări paraclinice în poliartrita reumatoidă 123
1. Explorări biologice 123
2. Explorări imagistice 125
3. Alte explorări 138

VII. Diagnosticul pozitiv şi diferenţial în poliartrita reumatoidă 141
1. Diagnosticul pozitiv 141
2. Diagnosticul diferenţial 143

VIII. Tratamentul poliartritei reumatoide 147
1. Tratamentul medicamentos 147
1.1. AINS 148
1.2. Corticoterapia 149
1.3. Terapia imunosupresoare clasică 150
1.4. Agenţii biologici 159
1.5. Terapia combinată 178
2. Terapia genică 179
3. Tratamentul chirurgical 180
4. Tratamentul balneo-fizical 180

Anexa 187
Index 189

Scanned with OKEN Scanner

Cuvânt înainte

Lectura monografiei „Poliartrita reumatoidă – de la patogenie la clinică" mi-a oferit bucuria de a vedea cum experienţa acumulată de Dr. Andra Bălănescu, un reumatolog cu solide cunoştinţe în domeniu, este concretizată într-o lucrare de calitate ce poate completa cu mult succes instrucţia profesională a medicilor interesaţi de patologia menţionată.

O altă satisfacţie oferită prin lectura cărţii este aceea de a vedea cum înţelegerea mecanismelor etiopatogenice ale poliartritei reumatoide a contribuit la lărgirea paletei terapeutice în această boală şi în final bucuria de a vedea cum bolnavul beneficiază de pe urma marilor progrese înregistrate în domeniul imunologiei, biologiei celulare şi geneticii.

Deşi mult timp a existat o discrepanţă între progresele înregistrate în cercetarea fundamentală şi valorificarea acestora la bolnav, ultimii ani au adus speranţe mari pacienţilor cu poliartrită reumatoidă. La acestea au contribuit indiscutabil nu numai descoperirile medicinei fundamentale, ci şi multiplele studii clinice multicentrice, internaţionale, controlate, ce au permis atât evaluarea eficienţei diverselor terapii cât şi modul de optimizare a acestora în vederea obţinerii remisiunii bolii, bineînţeles într-o deplină siguranţă pentru bolnav. Dacă mulţi ani tratamentul poliartritei reumatoide a vizat doar ameliorarea simptomelor, astăzi obiectivul principal este reprezentat de stoparea procesului distructiv articular, cu menţinerea funcţiei articulare şi prevenirea handicapului. Folosirea agenţilor biologici în tratamentul poliartritei reumatoide a schimbat mult prognosticul acestor pacienţi, iar studiile ultimilor ani au demonstrat modalităţile în care poate fi stopată progresia bolii.

Lucrarea colaboratoarei mele, Dr. Andra Bălănescu, pe care am plăcerea de a o prezenta, expune în secvenţă logică întreaga problematică teoretică şi practică a poliartritei reumatoide, bazându-se pe o bibliografie vastă şi foarte recentă şi pe o experienţă solidă, dobândită prin îngrijirea unui număr mare de pacienţi cu forme severe de poliartrită reumatoidă.

În acest sens, monografia „Poliartrita reumatoidă de la patogenie la clinică" – o lucrare complexă într-un domeniu dinamic al reumatologiei – poate fi considerată un ghid util medicilor interesaţi de această patologie.

Prof. Dr. **Ruxandra IONESCU**
Şeful Clinicii de Medicină Internă şi Reumatologie
Spitalul Clinic „Sfânta Maria"
UMF Carol Davila

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Capitolul I

INTRODUCERE

1. ISTORIC

Beneficiind de particularităţi anatomo-patologice la nivelul structurilor osoase care pot fi observate peste ani, boli reumatice precum artroza, guta, spondilita anchilozantă sau chiar osteoporoza deţin argumente solide care le atestă vechimea de peste 3000 de ani (1).

Este şi poliartrita reumatoidă (PR) o boală străveche sau poate fi ea considerată o suferinţă nouă? Răspunsul la această întrebare rămâne şi astăzi incitant şi generator de controverse. Acest lucru este determinat de faptul că, mult timp, dovezile de paleopatologie legate de PR au lipsit, ceea ce i-a făcut pe mulţi să considere boala o apariţie relativ recentă, cu rădăcini nu mai vechi de secolul al XVIII-lea (1-3). Nici măcar mumiile egiptene, care au reprezentat o sursă inestimabilă de dovezi medicale legate de suferinţe osoase, nu au ajutat mult în acest sens. La o singură mumie din Nubia s-a descoperit un carp având oasele complet fuzionate, dar etiologia acestei modificări ar putea fi şi infecţioasă, cu atât mai mult cu cât aspectul era asimetric (4,5).

Însă la începutul ultimului deceniu al secolului XX, studii arheologice făcute pe schelete ale indienilor precolumbieni descoperite în mai multe zone ale Americii de Nord, dar mai ales pe braţul vestic al fluviului Tennessee, au evidenţiat modificări sugestive pentru PR (6-8). Aceste schelete prezentau eroziuni simetrice la oasele carpiene, metacarpiene, falange şi chiar la nivelul stiloidei ulnare, neacompaniate de modificări ale coloanei vertebrale şi articulaţiilor sacroiliace (9,10). Toate acestea au condus la ideea că boala ar fi de origine din Lumea Nouă şi că ar fi traversat oceanul după 1492, problemă interesantă nu doar din punct de vedere istoric, ci şi epidemiologic, deoarece ridică ipoteza unor factori de mediu în apariţia bolii (11-13).

Dacă arheologia nu a putut furniza suficiente dovezi, ele au fost căutate în literatură şi artă. Însuşi Hipocrate vorbeşte în scrierile sale de o artrită ce apare în jurul vârstei de 35 de ani, care afectează mâinile şi picioarele şi cuprinde

apoi genunchii, coatele şi şoldurile şi a cărei descriere ne-ar putea duce cu gândul la PR (14). De altfel, Hipocrate este autorul primei clasificări a bolilor reumatice, pe care le împarte în suferinţe caracterizate prin deformări şi evoluţie cronică şi artropatii asociate cu febră şi supuraţie. Din prima categorie ar putea face parte PR, alături de artroză (15).

Relatări ale unor afecţiuni articulare localizate îndeosebi la mâini, dar extinse ulterior la aproape toate nivelurile, cu caracter simetric şi deformant apar în multe lucrări medicale sau nemedicale de-a lungul timpului. Aretius din Cappadocia (120-200? e.n.), Soranos din Efes (117-161 e.n.), Galenus (131-201 e.n.) sunt doar câţiva dintre medicii renumiţi ce au făcut astfel de observaţii (14,16). Descrieri asemănătoare întâlnim şi la Caraka, medic şi filozof indian (aproximativ 123 e.n.), care distinge o formă de reumatism caracterizată prin interesarea mâinilor şi a picioarelor, cu dureri şi redoare, spasme şi atrofii musculare, greu de tratat şi mai ales imposibil de vindecat (17).

Psellos din Constantinopole, consilierul şi medicul împăratului Constantin al IX-lea al Bizanţului, relatează că acesta a suferit în ultima parte a vieţii sale de o boală consumptivă, pe care doctorul său o pune pe seama „acumulării umorilor fundamentale în proporţii care fac armonia imposibilă, la picioare, articulaţii, apoi la mâini" (18). Împăratul, care a murit în 1055, a fost într-adevăr afectat de o artropatie cronică, deformantă, care i-a produs un handicap fizic important.

Afecţiuni reumatice care le-au influenţat viaţa au mai avut cu siguranţă multe figuri istorice, cum ar fi Papa Pius al II-lea (a cărui boală reumatismală a constituit un contra-argument în alegerea sa), Cristofor Columb (chinuit de febră, dureri şi tumefacţii articulare în timpul celei de-a treia traversări a Atlanticului) sau Maria Stuart (imobilizată la pat datorită anchilozelor) (14).

Totuşi, cum timp de secole guta a fost foarte răspândită şi cu siguranţă cea mai bine cunoscută boală reumatică, este greu de stabilit în ce măsură toate aceste mărturii istorice pot constitui argumente în favoarea implicării PR.

În privinţa dovezilor furnizate de arta vizuală, acestea pot fi avute în vedere începând cu pictura secolului al XV-lea. Pictorii flamanzi, al căror stil realist permite surprinderea celor mai mici detalii, furnizează cele mai multe informaţii în acest sens. Câteva dintre cele mai convingătoare exemple pot fi: mâna cerşetorului din tabloul unui anonim flamand din sec. XV intitulat „Ispitirea Sf. Anton" prezintă deformări articulare tipice de PR, portretul ducelui de Montefeltre, condotier din Urbino realizat de Joos de Gent în jurul anului 1474, evidenţiază artrită la nivelul indexului, iar la mâna servitoarei din tabloul lui Jacob Jordaens (1593-1678) intitulat „Familia pictorului" se observă tumefacţii importante la articulaţiile interfalangiene proximale (IFP), cu degete fuziforme (19-21).

Ca să rămânem în sfera picturii flamande, unul dintre cei mai de seamă reprezentanţi ai săi, Peter Paul Rubens (1577-1640) a suferit de o afecţiune

Scanned with OKEN Scanner

articulară inflamatorie invalidantă regăsită în numeroase mărturii, foarte probabil PR (22). În autoportretul său din 1638 observăm tumefacţii la nivelul articulaţiilor IFP, modificări pe care le transpune inconştient poate şi la modelele sale (23).

În ciuda caracterului său idealist, şi pictura italiană a determinat mai multe controverse în această privinţă. O lucrare care a ridicat suspiciunea unui caz de PR îi aparţine lui Sandro Botticelli (1444-1510). „Portretul unui tânăr", realizat în 1483, evidenţiază în mod clar tumefacţii la articulaţiile IFP şi chiar deformări ale degetelor pe care astăzi le denumim „în gât de lebădă". Şi totuşi, aspecte similare întâlnim şi în alte portrete ale sale, ceea ce i-a făcut pe mulţi autori să considere aceste reprezentări, ca şi în cazul multor altor artişti, doar un procedeu stilistic.

În literatura medicală, primele descrieri coerente ale bolii sunt atribuite lui Thomas Sydenham (1624-1689). El subliniază pentru prima dată nu doar caracterul cronic şi invalidant al suferinţei care durează de cele mai multe ori toată viaţa şi se însoţeşte de deformări severe ale degetelor, dar evidenţiază şi caracterul ondulant al acestei forme particulare de artrită (14,24,25).

Cu siguranţă însă, „actul de naştere oficial" al PR este regăsit la începutul secolului al XIX-lea. În termidor, anul VIII al Primei Republici Franceze, mai exact în august 1800, un tânăr medic francez, August Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) prezintă la şcoala de Medicină din Paris o lucrare intitulată „Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte sous la dénomination de *goutte asthénique primitive*?" (14,26). Alegerea numelui acestei noi afecţiuni este deosebit de interesantă şi sugestivă. Pe de-o parte, Landré-Beauvais rămâne tributar epocii, guta continuând să fie cea mai cunoscută boală reumatică. Pe de altă parte, el are capacitatea de a sesiza diferenţe fundamentale. Spre deosebire de majoritatea gutoşilor, indivizi graşi, cu constituţii robuste, pacientele sale, nouă la număr, erau „astenice", fără atacuri acute de gută în antecedente, deci cu o formă „primitivă" de boală. Dar meritele lui Landré-Beauvais nu se opresc aici. El subliniază frecvenţa mai mare în rândul femeilor (toate cazurile descrise erau femei), rolul unor posibili factori favorizanţi, ca frigul, umezeala, pauperitatea, asocierea cu tulburările ciclului menstrual sau sarcina şi evidenţiază faptul că boala este poliarticulară, primele articulaţii afectate fiind cele de la nivelul mâinilor, perioadele dureroase sunt mai lungi, iar deformările sunt ireversibile. În plus, tot lui îi datorăm şi primele corelaţii anatomo-clinice în PR, căci uneia dintre paciente i s-a făcut şi necropsie. Acest lucru îi permite să observe tumefacţia ţesutului periarticular, îngroşarea capsulei articulare, dezorganizarea cartilajului de la nivelul carpului, eroziunile de pe suprafeţele osoase, fuziunile osoase de la articulaţiile pumnului şi mai ales întrevede pentru prima dată caracterul sistemic al bolii, atribuindu-i posibile leziuni viscerale. În ceea ce priveşte tratamentul pe care merituosul

Scanned with OKEN Scanner

medic îl propune, el nu avea cum să depăşească percepţia epocii: băi de vapori, băi aromatice, antispastice, narcotice, dar contraindică sângerările, fiind vorba de paciente astenice.

După Landré-Beauvais, relatările legate de această boală s-au înmulţit. Rând pe rând, Haygarth, Laségue, Trousseau, Charcot şi alţii prezintă cazuri similare, completând tabloul clinic şi patologic al bolii. De asemenea, reprezentările grafice, de data aceasta cu caracter medical, care nu lasă loc interpretărilor stilistice, confirmă interesul tot mai mare generat de acest tip particular de reumatism, cum continuă să fie considerată PR. Astfel, într-un atlas medical publicat în 1857 de către Robert Adams (1791-1875), medic şi anatomist irlandez, întâlnim un desen reflectând modificări tipice de PR, iar într-un alt atlas publicat de Cruveilhier sunt redate nu doar aspectele clinice, ci şi cele anatomice ale deformărilor degetelor caracteristice în această boală (14).

Odată descrisă din punct de vedere clinic, boala a trebuit să-şi consolideze identitatea şi printr-o terminologie unanim recunoscută. De la denumirea lui Landré-Beauvais s-a trecut la nume precum: *gută reumatismală, artrită reumatică cronică, reumatism articular cronic formă primitivă, reumatism articular cronic progresiv* (aparţinând lui Charcot) (27).

Termenul de *artrită reumatoidă* a fost lansat de Alfred Baring Garrod în 1859 şi era mult mai cuprinzător decât astăzi. Abia din 1922 termenul se va referi doar la artropatii inflamatorii, iar din 1958 vor fi excluse şi spondilartropatiile seronegative.

O altă denumire care a fost utilizată în special în Franţa şi în ţările francofone, fiind lansată de trei bine cunoscuţi reumatologi francezi, Florent Coste, Jacques Forestier, Jean Lacapére în 1931, a fost aceea de *poliartrită cronică evolutivă* (24). Acest nume s-a bucurat de o mare popularitate şi în România până la începutul anilor '70.

În 1957, Liga Internaţională Contra Reumatismului revine şi consacră denumirea de *artrită reumatoidă*, ce avea să fie, nu fără rezerve, acceptată la nivel internaţional. Termenul a rezistat şi încercărilor ulterioare de a-l înlocui cu mult mai cuprinzătoarea formulă *boală reumatoidă*, care ar fi avut meritul de a sublinia caracterul sistemic al bolii.

Ca şi francezii, reumatologii români au făcut un compromis adoptând denumirea internaţională, dar adăugându-i prefixul „poli", pentru a reflecta mai bine o realitate incontestabilă, afectarea poliarticulară. Astfel, *poliartrita reumatoidă* este termenul consacrat în ţara noastră, în ciuda unor încercări izolate de a copia fără rezerve formularea anglo-saxonă *artrită reumatoidă*.

Progresele făcute în descifrarea mecanismelor patogenice şi descrierea unor forme particulare ale bolii fac ca şi azi să mai apară voci care consideră că această entitate trebuie redefinită.

Alte momente importante în „istoria" PR sunt: definirea aspectului anatomopatologic al bolii şi descrierea panusului articular (Weichselbaum, 1878),

Scanned with OKEN Scanner

asocierea cu creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor şi delimitarea de artroză (Coste, 1931), menţionarea afectării articulaţiei coxo-femurale (Forestier, 1936), notarea prezenţei tenosinovitelor (Vaughan-Jackson, 1948), menţionarea afectării atlanto-axiale (Ely, 1913 şi Davis, 1951), descrierea multiplelor interesări viscerale (îndeosebi în a doua jumătate a secolului XX), evidenţierea titrului crescut de factori reumatoizi şi sublinierea caracterului autoimun al bolii (Waaler, 1940) (14,28).

La începutul anilor 90, cu siguranţă, evidenţierea rolului citokinelor proinflamatoare şi mai ales al TNF-α şi a IL-1 în patogenia PR rămâne piatra de răscruce în progresele înregistrate în înţelegerea patogeniei acestei boli. Pornind de la studiile lui Feldman şi Maini, care observă că în culturile nestimulate de celule sinoviale se produce o cantitate abundentă de TNF-α, IL-1, IL-6 şi GM-CSF, studiile ulterioare au demonstrat rolul important ce revine reţelei de citokine în iniţierea şi perpetuarea inflamaţiei şi în producerea leziunilor tisulare (29). Definirea rolului limfocitului B a adăugat noi perspective descifrării patogeniei acestei boli şi a deschis alte posibilităţi terapeutice (30).

Deşi nu mai lungă de 100 de ani, evoluţia terapiei acestei boli înscrie şi ea momente remarcabile. Cu toate că a pornit de la două premise false, confundarea PR cu artrita tuberculoasă şi capacitatea sărurilor de aur de a inhiba dezvoltarea bacililor Koch, crisoterapia sau tratamentul cu săruri de aur a reprezentat prima soluţie terapeutică aptă să producă cu adevărat ameliorarea simptomelor bolii. Este din nou meritul lui Forestier că a avut curajul să înceapă tratamentul cu aceste preparate la pacienţi cu PR, medicamente care au reprezentat timp de peste 60 de ani principalul instrument terapeutic la aceşti bolnavi.

Apariţia şi conturarea aspectelor pozitive şi negative ale corticoterapiei este strâns legată de PR. La numai 2 ani de la sintetizarea primelor preparate cortizonice, acestea au fost folosite în tratarea pacienţilor cu PR. Rezultatele clinice au fost de-a dreptul spectaculoase, dar severitatea manifestărilor clinice apărute la întreruperea terapiei şi ulterior confruntarea cu multitudinea de reacţii adverse generate de corticosteroizi au limitat mult entuziasmul iniţial.

Utilizate mai întâi la bolnavii lupici, ca urmare a ameliorării observate în cazul unui lupic ce suferea şi de malarie, antimalaricele de sinteză au fost folosite şi în tratamentul PR după 1952. Şi în cazul acestor preparate, reacţiile adverse, mai ales cele oculare, le-au restrâns utilizarea.

Odată cu introducerea imunosupresoarelor în 1951, terapia PR intră într-o nouă epocă, ce va duce de la diferite preparate care realizează o imunosupresie nespecifică, la terapia biologică selectivă, înalt specifică, de care beneficiem astăzi.

De fapt, zorii noii ere în tratamentul acestei boli se regăsesc mult mai aproape de noi, la începutul anilor '80 şi au la bază două fenomene: progresele

Scanned with OKEN Scanner

spectaculoase făcute în înţelegerea patogeniei bolii şi dezvoltarea fără precedent a tehnicilor biologice şi de inginerie genetică. Este momentul în care sunt descoperite citokinele, factorii de creştere, încep să se dezvolte anticorpii monoclonali, sunt identificate genele care sintetizează citokinele. Mai mult, perspectivele terapeutice din această boală sunt încurajatoare. Blocarea co-stimulării, a activării limfocitului B, inhibarea căilor de semnalizare intracelulară, dezvoltarea terapiilor împotriva altor citokine sau a unor ţinte non-citokinice sunt doar câteva dintre direcţiile care conturează viitorul în tratamentul PR.

Lista personalităţilor care au suferit de această cumplită boală este lungă; dacă înainte de secolul XIX era vorba doar de supoziţii, în secolul XX avem dovezi certe că mari personalităţi s-au confruntat cu PR. Pierre-August Renoir (1841-1919) a fost diagnosticat târziu cu această boală, atunci când avea 60 de ani, dar forma severă, rapid progresivă pe care a avut-o l-a adus în scaunul cu rotile după doar 10 ani (31). Slăbit, victimă a unor dureri cumplite care îl împiedicau nu doar să se mişte, ci şi să se odihnească, Renoir era purtat pe braţe de către membrii anturajului său care erau nevoiţi să-i lege penelul de mână pentru ca maestrul să poată picta. Convins şi convingând că „nu ai nevoie de mâini pentru a picta", Renoir a continuat să creeze până la sfârşitul vieţii (32).

Raoul Dufy (1877-1953) a avut şi el un debut tardiv, la vârsta de 58 de ani şi o evoluţie severă. Dar Dufy a fost unul dintre primii pacienţi care a beneficiat de tratamentul cu cortizon (33). Odată ajuns în Statele Unite, la Boston, a început tratamentul, iniţial cu A.C.T.H., ulterior cu acetat de cortizon şi, aşa cum era de aşteptat, rezultatele favorabile nu s-au lăsat aşteptate. „Este o renaştere sau cântecul lebedei?" se întreba artistul plin de speranţă. Nu este mai puţin adevărat că la scurt timp a început să prezinte o multitudine de reacţii adverse ale corticoterapiei (gastrită, osteoporoză, edeme) şi a murit 3 ani mai târziu din cauza unei hemoragii digestive masive.

Un alt caz cel puţin la fel de impresionant este cel al celebrului chirurg cardio-vascular Christian Barnard (1922-2001). Debutul bolii a coincis cu începutul rezidenţiatului în chirurgie, astfel încât medicul a trebuit să-şi înfrunte suferinţa cu stoicism de-a lungul întregii sale cariere (34). Totuşi, aceasta a fost prematur întreruptă de severitatea deformărilor articulare. Barnard este autorul unei cărţi intitulate „Cum să trăieşti cu artrita", apărută în 1984, în care îşi mărturiseşte experienţa de pacient.

Dintre personalităţile româneşti, Mircea Eliade (1907-1986) a căzut victimă acestei boli, iar în memoriile sale regăsim întreaga măsură a suferinţei sale.

2. DEFINIŢIE

Tentativa de a defini această suferinţă complexă şi heterogenă este dificilă. În ansamblu, se poate aprecia că PR este o **boală inflamatorie sistemică**

Scanned with OKEN Scanner

cronică, cu etiologie necunoscută şi patogenie autoimună, caracterizată printr-o artropatie cu evoluţie cronică, progresivă, deformantă, distructivă şi manifestări sistemice multiple.

Această definiţie sintetizează aspectele esenţiale ale bolii. Etiologia sa nu este cunoscută. Se consideră astăzi că etiologia este multifactorială, factorii favorizanţi acţionând pe un teren genetic predispozant. Nici mecanismul patogenic al PR nu este pe deplin elucidat. În ultimii ani s-au produs totuşi progrese substanţiale în înţelegerea mecanismelor imunopatogenice ce stau la baza acestei suferinţe, s-a conturat rolul unor factori imuno-inflamatori sau celulari (de exemplu: citokinele proinflamatorii, moleculele co-stimulatoare, implicarea celulelor dendritice sau a limfocitelor B), ceea ce a condus la introducerea în practica clinică a unor noi soluţii terapeutice.

Principala manifestare clinică a bolii este cea *articulară*. Afectarea este de tip poliarticular, cu anumite particularităţi topografice, putând interesa însă orice articulaţie diartrodială. Boala se caracterizează printr-o inflamaţie cronică la nivelul membranei sinoviale, ce evoluează de la leziuni exudative spre forme infiltrative şi proliferative, până la formarea unui ţesut sinovial hipertrofiat, de tip granulomatos, amplu vascularizat, numit panus articular. Acesta are un important potenţial distructiv, fiind principalul responsabil al leziunilor osteocartilaginoase.

Din punct de vedere funcţional, sinovita, prin distrucţiile tisulare pe care le produce, induce modificări ale biomecanicii articulare, care se accentuează pe măsura progresiei distrucţiilor articulare (35). În formele severe, avansate de boală, compromiterea funcţională este totală şi handicapul fizic devine important.

PR este în acelaşi timp o suferinţă *sistemică*. Deşi boala este predominant articulară, în evoluţia ei se pot întâlni şi manifestări extraarticulare (cutanate, pulmonare, cardio-vasculare, neurologice, oculare, renale, osoase, musculare). Aceste determinări viscerale au un mare potenţial de severitate, cresc mortalitatea în rândul bolnavilor şi au făcut ca speranţa de viaţă a acestora să fie cu 5-10 ani mai scazută decât în populaţia generală (36).

3. EPIDEMIOLOGIE

Bolile reumatice reprezintă suferinţele cronice cu cea mai mare prevalenţă şi principala cauză de handicap fizic la nivel mondial, cu consecinţe economice şi sociale enorme.

PR este cea mai frecventă suferinţă reumatică de tip inflamator, ea reprezentând aproximativ 10% din totalul bolilor reumatice (37). PR este răspândită pe întreg globul, afectând toate grupurile etnice, deşi unele diferenţe au fost descrise (38).

Incidenţa bolii este de aproximativ 0,5/1000 la femei şi 0,2/1000 la bărbaţi (39). S-a observat că boala este rară la bărbaţi sub vârsta de 45 de ani, dar

Scanned with OKEN Scanner

incidenţa sa creşte cu vârsta. La femei însă, incidenţa creşte până în jurul vârstei de 45 de ani, rămâne constantă până la aproximativ 75 de ani şi scade după această vârstă (40).

O incidenţă mai mare de 4,2/1000 a fost raportată în rezervaţiile de indieni nord-americani, cum ar fi indienii Pima, Yakima şi Chippewa (41). În schimb, PR este foarte rar întâlnită la populaţia neagră din Africa şi la chinezi (38).

Mai multe studii efectuate în Finlanda de-a lungul a peste 20 de ani au arătat, pe lângă o incidenţă de 0,29 – 0,35/1000, o tendinţă de creştere a vârstei medii la debutul bolii, de la 50,2 ani în 1975, la 57,8 ani în 1990 şi 59 ani în 1995 (42-43).

Într-un studiu efectuat în Suedia s-a arătat că boala are o incidenţă anuală de 21-24% din totalul bolilor reumatice de tip inflamator (44).

O analiză a studiilor epidemiologice care au analizat incidenţa PR a evidenţiat faptul că datele variază mult de la un studiu la altul, precum şi de la o perioadă de timp la alta, subliniind caracterul dinamic al epidemiologiei acestei boli (45). Astfel, pe lângă menţinerea tendinţei ca debutul să se producă la o vârstă mai înaintată observat anterior, s-a remarcat şi o discretă tendinţă de scădere a incidenţei acestei boli în ultimii ani.

Prevalenţa este aproximativ 1,37% pentru femei şi 0,7% pentru bărbaţi, ea crescând cu vârsta (46). Este remarcat faptul că în privinţa prevalenţei, studiile epidemiologice efectuate pe mai multe populaţii oferă date mult mai omogene (45, 47, 48). Prevalenţa este deci de 2-2,5 ori mai mare la femei comparativ cu bărbaţii. Mai mult, s-a arătat că mortalitatea în primii ani de suferinţă este crescută la femeile cu un debut tardiv al PR (49, 50).

În SUA se apreciază că există aproximativ 2,1 milioane pacienţi cu PR (51).

În ansamblu, se poate aprecia că în condiţiile geografice ale ţării noastre, boala afectează aproximativ 1% din populaţia generală, ceea ce înseamnă că în România ar exista aproximativ 200000 de bolnavi. Cu toate acestea, în ciuda eforturilor făcute de Societatea Română de Reumatologie, doar aproximativ 20000 de pacienţi sunt luaţi în evidenţă de către specialişti şi înscrişi în Registrul Naţional, ceea ce arată că boala continuă să fie mult subdiagnosticată.

4. IMPACTUL SOCIO-ECONOMIC

Aşa cum s-a arătat, evoluţia PR este cronică, progresivă, putând duce, în lipsa unui tratament patogenic adecvat, la distrucţii articulare severe, alterarea statusului funcţional articular, handicap fizic, concomitent cu apariţia unor leziuni viscerale ce ameninţă viaţa pacientului şi reduc semnificativ speranţa de viaţă a acestuia.

Debutul bolii se poate produce la orice vârstă, dar este mai frecvent la vârste tinere, de obicei în decadele 3-6, iar evoluţia severă, cronică,

Scanned with OKEN Scanner

invalidantă, face ca un număr mare de bolnavi să-şi întrerupă prematur activitatea profesională, ceea ce creşte substanţial costurile sociale ale bolii (52).

Evoluţia bolii este în general lungă (în medie 20 de ani) şi este caracterizată de apariţia unor modificări invalidante progresive. Severitatea bolii este susţinută şi de faptul că peste 33% dintre pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% dintre cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie (53-55).

Severitatea bolii la debut, progresia rapidă a leziunilor osoase evidenţiate radiologic, dizabilitatea funcţională, prezenţa factorilor reumatoizi, dezvoltarea manifestărilor extra-articulare sunt factori prognostici asociaţi cu un risc crescut de mortalitate şi care impun o abordare terapeutică precoce şi agresivă (56-58).

Mai multe studii de mortalitate au arătat că pacienţii cu PR au o rată de mortalitate mai mare decât populaţia generală (36, 50). Analiza cauzelor de mortalitate a arătat că aceasta este legată îndeosebi de complicaţiile extra-articulare ale bolii şi de riscul crescut de infecţii (59).

Datorită debutului la vârste tinere, în plină perioadă de activitate profesională, a naturii cronice, a gradului înalt de infirmitate la care se ajunge într-un timp relativ scurt, impactul economic al bolii este disproporţionat de mare faţă de prevalenţa relativ mică a acesteia (60).

Structura costurilor pe care boala le generează a fost analizată în numeroase studii de farmaco-economie. S-a demonstrat astfel că ponderea cea mai mare a cheltuielilor este dată de costurile indirecte (74%), generate de pierderile datorate productivităţii scăzute, numărului de zile de concediu medical, pensionărilor precoce prin invaliditate, spitalizărilor repetate, intervenţiilor chirurgicale, ajutoarelor sociale (61). În acest context, costurile de achiziţie a tratamentului medicamentos reprezintă doar o mică parte din cheltuielile necesare îngrijirii bolnavului cu PR.

În plus, există costuri inestimabile, legate de suferinţa subiectivă a pacienţilor şi de reducerea calităţii vieţii acestor oameni.

O analiză a acestor date făcută în diferite ţări ne arată:

- în Anglia, în 1992, costurile totale asociate PR au fost estimate la 1,3 miliarde de lire sterline, pentru un număr de 232 000 de bolnavi (40).
- în Suedia, în 1995, costurile legate de PR au însumat 83 miliarde coroane suedeze (423 milioane $) (62).
- în SUA, în 1992, costurile medicale totale (directe şi indirecte) ale PR au fost estimate la un total de 65 miliarde $, pentru un număr de 2 milioane de pacienţi (63).
- s-a constat că, pe măsură ce boala progresează, atât costurile directe cât şi cele indirecte cresc considerabil, costurile anuale ale cazurilor avansate fiind de aproximativ 5 ori mai mari decât ale cazurilor precoce (62).

Scanned with OKEN Scanner

- în 1996, costul mediu pentru un pacient cu o suferinţă musculo-scheletală în SUA a fost de 3578 $, ceea ce la nivel naţional a reprezentat o sumă de 193 miliarde $ (64).

Astfel, se consideră că totalul cheltuielilor din această boală, prin însumarea costurilor directe şi indirecte este comparabil cu cel al bolilor cardiovasculare sau oncologice (61).

Aceste date reprezintă argumente pentru noua concepţie care susţine necesitatea unui tratament agresiv încă de la debutul bolii, singurul capabil să stopeze evoluţia distructivă şi invalidantă a acestei suferinţe (65).

Toate acestea au făcut ca PR să fie considerată în prezent, la nivel mondial, o boală severă, care prin leziunile osteo-articulare poate conduce la compromitere funcţională şi handicap fizic, iar prin afectările sistemice determină mortalitate prematură considerabilă. Astfel, PR nu este doar o problemă medicală, ci şi una socială, o adevărată problemă de sănătate publică.

Impactul major medical, social şi economic pe care bolile reumatice în general şi PR în special îl au în societatea modernă, a făcut ca la iniţiativa a peste 750 de organizaţii naţionale şi internaţionale, deceniul pe care îl traversăm, 2000-2010, să fie declarat deceniul bolilor reumatice şi să aibă ca prioritate prevenţia şi tratamentul bolilor sistemului osteo-articular.

Bibliografie:

1. Dieppe P, Heywood A, Rogers J, Waldron T, Watt J. The paleopathology of rheumatic diseases. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier, 1987:109-12.
2. Buchanan W. Rheumatoid arthritis: another New World disease. Semin Arthritis Rheumat 1994;23:289-94.
3. Wood P. Is rheumatoid arthritis a recent disease? In: Dumonde D, ed. Infection of immunology in the rheumatic diseases. 1 ed. Oxford: Blackwell, 1976:619-22.
4. Smith G. The Archaeological Survey of Nubia. National Printing Department 1910.
5. Ruffer M. Studies in palaeopathology in Epypt. J Path Bact 1913;18:149-62.
6. Rogers J, Dieppe P. The Alabama findings and the erosive arthritis. In: Rogers J, Dieppe P, eds. The antiquity of erosive arthropathies. 1 ed. London: Arthritis and Rheumatism Council, 1989.
7. Rothschild B, Woods R, Rothschild C, Sebes J. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: Implication for pathogenesis. Sem Arthritis Rheum 1992;22:181-7.
8. Rogers J, Dieppe P. Symmetrical erosive arthritis in Ohio woodland Indians. J Rheumatol 1989;16:1012.
9. Rothschild B, Turner K, DeLuca M. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. Science 1988;241:1488-501.
10. Rogers J, Dieppe P. Skeletal paleopathology and rheumatic diseases: where are we now? Ann Rheum Dis 1990;49:885-6.
11. Rothschild B, Woods R. Symmetrical erosive disease in archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the new world? Arthritis Rheum 1990;19:278-84.
12. Buchanan W, Laurent R. Rheumatoid arthritis: an example of ecological succession? Canad Bull Med Hist 1990;7:77-91.
13. Ledem J, Peisson E, Peisson O. Aspects of the history of rheumatoid arthritis in the light of recent osteoarchaeological finds. Scand J Rheumatol 1988;17:341-52.
14. Leca A. Histoire Illustree de la Rheumatologie. 1 ed. Paris: Les Edition Roger Dacosta, 1984.
15. Buchanan W, Dequeker J. History of rheumatic diseases. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:1.1.1.-6.

Scanned with OKEN Scanner

16. Dieppe P. Did Galen describe rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 1988;47:84-5.
17. Sturrock R, Sharma J, Buchanan W. Evidence of rheumatoid arthritis in ancient India. Arthritis Rheum 1977;20:42-4.
18. Caughey D. The arthritis of Constantine IX. Ann Rheum Dis 1974;33:77-80.
19. Dequeker J. Arthritis in Flemish paintings. Br Med J 1977;1:1196-7.
20. Dequeker J. Siebrandus Sixtus: evidence of rheumatoid arthritis of the robust reaction typein seventeenth-century Dutch priest. Ann Rheum Dis 1992;51:561-2.
21. Dequeker J, Rico H. Rheumatoid arthritis-like deformities in an early 16th century painting of the Flemish-Dutch school. JAMA 1992;268:249-51.
22. Appelboom T, deBoelpaepe C, Ehrlich G, Famaey J. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. JAMA 1981;245:483-6.
23. Appelboom T, Preaux C. Rubens' rheumatism approached by his correspondence and painting. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. 1 ed. Brussels: Elsevier, 1987:41-2.
24. Fraser K. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982;41:335-43.
25. Short C. The antiquity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1974;17:193-205.
26. Snorrason E. Landre-Beauvais and his goutte asthenique primitive. Acta Med Scand 1952;142(suppl 266):115-8.
27. Parish L. A historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1963;6:138-58.
28. Waaler E. On the occurence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica 1940;17:172-88.
29. Feldman M, Brennan F, Maini R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. Annu Rev Immunol 1996;14:397-440.
30. Dorner T, Burgmester G. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. Curr Opin Rheumatol 2003;15:246-52.
31. Louie J. Renoir his art and his arthritis. In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. Brussels: Elsevier, 1987:43-5.
32. Saudan Y. Did Renoir's arthritis have a repercussion on his work? In: Appelboom T, ed. Art, history and antiquity of rheumatic diseases. 1 ed. Brussels: Elsevier, 1987:46-8.
33. Hamburge E, Donner C. The treatment of Raoul Dufy's arthritis. N Engl J Med 1979;301:669-72.
34. Barnard C. How to Live with Arthritis. First ed. London: Michael Joseph, 1984.
35. Scott D, Pugner K, Kareela K, Doyle D, Woolf A, Holmes J. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000;39:122-32.
36. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. Ann Rheum Dis 2002;61:889-94.
37. Gabriel S. Epidemiology of the rheumatic diseases. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6 ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001:321-33.
38. Silman A, Hochberg M. Epidemiology of the rheumatic diseases. 1 ed. Oxford: Oxford University Press, 1993.
39. MacGregor A, Silman A. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. 2 ed. London: Mosby, 1998:5.2.1-6.
40. Symmons D, Barrett E, Bankhead C, Scott D, Silman A. The occurrence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. Br J Rheumatol 1994;33:735-9.
41. Jacobsson L, Hanson R, Knowler W. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five year period. Arthritis Rheum 1994;37:1158-65.
42. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Laakso M. Shift in the incidence of rheumatoid arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990. Clin Exp Rheumatol 1996;14:537-42.
43. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. J Rheumatol 2000;27:94-100.
44. Soderlin M, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002;61:911-5.
45. Kremer H, Gabriel S. Epidemiology. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Williams, 2004:1-9.
46. Centers fDCaP. Prevalence and impact of chronic joint symptoms - seven states, 1996. MMWR Morb Mort Wkly Rep 1998;47:345-51.
47. Lawrence R, Helmick C, Arnett F. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998;41:778-99.
48. Vanhoof J, Declerck K, Geusens P. Prevalence of rheumatic diseases in a rheumatological outpatient practice. Ann Rheum Dis 2002;61:453-5.
49. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with an increased mortality. Ann Rheum Dis 2002;61:955-6.
50. Mikuls T, Saag K, Criswell L, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. Ann Rheum Dis 2002;61:994-9.
51. Centers fDCaP. Prevalence of disabilities and associated health conditions - United States, 1991-1992. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994;43:730-9.
52. Callahan L. Impact of rheumatic disease on society. In: Wegener S, Belza B, Gall E, eds. Clinical Care in

Scanned with OKEN Scanner

the Rheumatic Disease. Atlanta, Georgia: American College of Rheumatology, 1996:209-13.
53. Eberhardt K, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis - development over 5 years. J Rheumatol 1995;22:1037-42.
54. Harrison B, Symmons D, Brennan P, Bankhead C, Barrett E, Scott D. Inflammatory polyarthritis in the community is not a benign disease: predicting functional disability one year after presentation. J Rheum 1996;23:1326-31.
55. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Ann Rheum Dis 2002;61:335-40.
56. Harrison B, Symmons D. Early inflammatory polyarthritis: results from the Norkfolk Arthritis Register with a review of the literature. Outcome at three years. Rheumatology (Oxford) 2000;39:939-49.
57. Janssen M, van Schaardenburg A, van Der Horst-Bruinsma I, Bezemer P, Dijkmans B. Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59:223-6.
58. Scott D. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000;39(suppl I):24-9.
59. Doran M, Crowson C, Pond G. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum 2002;46:2287-93.
60. Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten years outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process and damage. Ann Rheum Dis 2002;61:1055-9.
61. Cooper N. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systemic review. Rheumatology 2000;39:28-33.
62. Pugner K, Scott D, Holmes J. The costs of rheumatoid arthritis: an international long term view. Semin Arthritis Rheum 2000;29:305-20.
63. Yelin E, Callahan L. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. Arthritis Rheum 1995;38:1351-62.
64. Yelin E, Herrndorf A, Trupin L. A national study of medical care expenditures for musculoskeletal conditions: the impact of health insurance and managed care. Arthritis Rheum 2001;44:1160-9.
65. Aletaha D, Eberl G, Nell V, Machold K, Smolen J. Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. Ann Rheum Dis 2002;61:630-4.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL II

ETIOLOGIA POLIARTRITEI REUMATOIDE

Desluşirea etiologiei PR este unul dintre cele mai vechi şi mai ambiţioase deziderate ale reumatologiei. În ciuda eforturilor depuse, mecanismele etiopatogenice ce stau la baza apariţiei PR rămân în continuare obscure.

De-a lungul timpului, numeroşi factori de risc, foarte diverşi (hormonali, infecţioşi, genetici, profesionali, de mediu, comportamentali etc.), au fost luaţi în considerare. Deşi unii dintre ei (de ex. cei genetici) sunt bine susţinuţi de studii consistente, implicarea lor exactă în apariţia bolii continuă să fie doar parţial elucidată.

1. SEXUL

PR este una dintre multele suferinţe cronice inflamatorii care predomină la femei. Cu toate acestea raportul F/M este de doar 2:1 – 4:1, comparativ cu alte boli autoimune la care este mult mai mare (tiroidita Hashimoto 25:1, LES 9:1, DZ tip I 5:1) (1).

Substratul acestei diferenţe nu este cunoscut, dar se consideră că este datorat efectului mediului hormonal asupra funcţiei imune. Spre deosebire de LES, PR nu se asociază cu o creştere a frecvenţei avorturilor sau naşterilor premature, iar incidenţa blocului atrioventricular complet la nou-născuţii proveniţi din mame cu această suferinţă este extrem de mică (2). De asemenea, sarcina nu constituie un factor de precipitare a puseelor de activitate ale bolii.

Mai mult chiar, încă din 1938, au existat autori, cum ar fi Hench, care au descris ameliorări ale bolii la femeile gravide (3). Studiile recente au arătat că la 70-75% dintre bolnavele cu PR apar remisiuni în timpul sarcinii (4). Acest lucru a fost pus iniţial pe seama creşterii nivelului de cortizon care apare în timpul sarcinii şi a constituit punctul de plecare pentru instituirea corticoterapiei în PR, fapt ce a reprezentat o adevărată cotitură în abordarea terapeutică a acestei boli (5).

Totuşi, mecanismul exact care stă la baza ameliorărilor ce apar în sarcină nu a fost elucidat. În prezent există mai multe ipoteze care încearcă să explice cauza remisiunilor PR în sarcină. O primă ipoteză este legată de statusul hormonal al femeii gravide, în care atât nivelul de cortizon cât şi cel de estrogen sunt crescute (6). O altă ipoteză este legată de limfocitele Th1, a căror activitate este deprimată în sarcină (7). În consecinţă, şi concentraţia unora dintre citokinele sintetizate de acestea va fi scăzută (8). Astfel, producţia de IL-2 va fi mai redusă, mai ales în trimestru al treilea, în timp ce TNF-α şi IL-1 au o concentraţie constantă.

Unii cercetători au arătat că nivelul crescut al α2-glicoproteinei, ce caracterizează sarcina, are efect imunosupresor, alţii au pus acest lucru pe seama creşterii concentraţiei de citokine cu efect imunosupresor (IL-10) care apare în sarcină (9).

Recent, ameliorarea pe care o suferă boala în sarcină a fost legată de incompatibilitatea materno-fetală în cazul haplotipurilor HLA-DRB1, DQA şi DQB, caz în care se produce supresia reacţiilor imune materne (10, 11).

Perioada puerperală, mai ales după prima sarcină, se acompaniază însă de creşterea frecvenţei reacutizărilor clinice şi biologice ale bolii (11). Mai mult, s-a observat că acest lucru se întâmplă îndeosebi femeilor care alăptează (12). Acest efect este pus pe seama excesului de prolactină. Prolactina are proprietăţi imunoreglatoare importante. Ea induce formarea receptorilor de suprafaţă pentru IL-2, stimulează producerea de anticorpi (Ac) atât în vivo cât şi în vitro, iar pe suprafaţa limfocitelor T şi B, precum şi a macrofagelor, au fost găsiţi receptori cu o mare afinitate pentru prolactină (9). De asemenea, excesul de prolactină asociat cu deficitul de steroizi stimulează funcţia limfocitelor Th1 (13).

Un studiu recent arată că, pe termen lung, sarcina nu influenţează prognosticul PR (14). În plus, s-a observat că la pacientele cu sarcini multiple sau care au urmat tratament cu contraceptive orale pe o durată lungă de timp, modificările radiologice progresează mai lent, iar capacitatea funcţională osteo-articulară este mai bine conservată.

Utilizarea contraceptivelor orale şi a terapiei de substituţie estrogenică rămâne însă un aspect controversat. Rezultatele studiilor clinice sunt discordante. Există studii care susţin că aceste medicamente scad frecvenţa episoadelor de acutizare a bolii, în timp ce alte studii contestă acest fapt (15-18).

2. AGENŢII INFECŢIOŞI

Este unanim acceptat că pe un teren genetic predispozant acţionează factori de mediu (posibil virusuri sau retrovirusuri) care influenţează răspunsul imuno-inflamator şi îl localizează la nivel articular. Odată declanşat, procesul imuno-

Scanned with OKEN Scanner

inflamator scapă mecanismelor fiziologice ce asigură homeostazia imună şi este perpetuat chiar în absenţa agentului infecţios.

Multe modele experimentale de artrită la animale, asemănătoare PR, au fost obţinute prin imunizări cu antigene (Ag) bacteriene (streptococ etc.) (19, 20). Totuşi nu există dovezi convingătoare asupra implicării unei bacterii sau mycobacterii în apariţia PR.

În plus, toate studiile care au urmărit culturile de ţesut sau lichid sinovial au fost negative. Cu toate acestea, există studii în care prin PCR s-au evidenţiat cantităţi crescute de ADN bacterian (11, 21). *Mycoplasma arthritidis* poate stimula macrofagul să producă citokine, independent de intervenţia limfocitelor T şi poate declanşa sau exacerba artrita la şoarecii imunizaţi cu colagen de tip II. *Chlamydia* are uneori efecte asemănătoare. Unele similitudini histologice cu boala Lyme produsă de *Borrelia burgdorferi* au condus la ideea că un organism necunoscut, greu de evidenţiat, poate fi responsabil.

Virusul Epstein-Barr (EBV) a fost luat în calcul ca posibil agent etiologic în PR. EBV este un activator al limfocitelor B care pot produce factori reumatoizi (FR). S-a demonstrat, de asemenea, că macrofagele şi celulele T au un defect în privinţa suprimării proliferării EBV în limfocitele B umane (22). Pacienţii cu PR au un nivel crescut de EBV în secreţia faringiană, un număr crescut de limfocite B infectate cu EBV în circulaţia sanguină, nivel crescut de Ac anti EBV şi au dificultăţi în a elimina limfocitele infectate cu EBV (23). S-a mai pus în evidenţă existenţa unei similitudini între epitopul reumatoid şi glicoproteina-gp110 a EBV, iar pacienţii infectaţi anterior cu EBV au Ac împotriva epitopului reumatoid. Un posibil mecanism ar fi acela că la pacienţii respectivi, care au epitopul reumatoid, recunoaşterea de către limfocitele T a epitopului EBV poate declanşa un răspuns imun prin „mimetism molecular", în timp ce la cei care nu au epitopul reumatoid nu apar reacţii încrucişate cu proteinele EBV.

Au mai fost luate în considerare şi alte virusuri: parvovirusurile (la unii pacienţi s-au găsit dovezi serologice de infecţie cu parvovirusul B19), lentivirusuri, HTLV-1, virusul rujeolei, dovezile rămânând însă în continuare incerte (24, 25). De exemplu, încorporarea genei *tax* în sinoviocite este considerată a sta la baza proliferării celulare din artropatia asociată infecţiei cu HTLV-1 (26).

În concluzie, toate eforturile depuse pentru a identifica un agent infecţios asociat PR au fost, cel puţin până în prezent, zadarnice.

3. AUTOIMUNITATEA

În mod clasic, **autoimunitatea** defineşte o situaţie în care o structură proprie nu mai este recunoscută ca *self* şi devine antigenică, generând astfel un răspuns imun antigen-specific, ce poate determina leziuni tisulare. În PR nu a fost

Scanned with OKEN Scanner

identificat un anumit autoantigen capabil de un astfel de fenomen deşi au fost avuţi în vedere un număr important de „candidaţi", iar sinoviala reumatoidă este cu siguranţă sediul unui răspuns imun antigen-specific, în care atât limfocitele T cât şi cele B joacă un rol central.

Colagenul de tip II

Colagenul de tip II este cel mai important tip de colagen care se găseşte în mod normal în matricea extracelulară a cartilajului articular. Descoperirea că imunizarea cu colagen de tip II poate cauza artrită la şoareci şi că boala poate fi transmisă pasiv prin transfer de Ac anti-colagen sau de limfocite de la animalele afectate, a atras atenţia asupra implicării colagenului de tip II în procesul de autoimunitate şi asupra implicării imunităţii de tip celular (27). De altfel, artrita colagen-indusă are multe similitudini clinice şi histologice cu PR umană şi constituie principalul model experimental în cercetările legate de patogenia acesteia (28).

Totuşi, deşi imunizarea cu autoAg poate rupe toleranţa şi poate induce artrită erozivă la animale, acest mecanism nu a putut fi dovedit în cazul pacienţilor cu PR.

Cele mai multe date de la oameni sugerează că PR nu este produsă prin autoAc faţă de colagenul de tip II, dar că ei pot amplifica răspunsul inflamator. Serul pacienţilor cu PR conţine un titru mare de Ac faţă de colagenul denaturat, dar nu şi faţă de cel nativ, ceea ce sugerează că forma denaturată, rezultată în urma distrugerii ţesutului conjunctiv, poate fi imunogenă (29).

S-a mai arătat că Ac anti-colagen purificaţi din serul pacienţilor cu PR pot activa complementul şi pot genera C5a atunci când se leagă de cartilaj (30). În plus, limfocite B izolate din ţesutul sinovial pot secreta Ac anti-colagen de tip II la majoritatea pacienţilor cu PR, în timp ce limfocite B, provenind de la alţi indivizi, nu au această capacitate. Prezenţa Ac anti-colagen II la debutul bolii se asociază cu o evoluţie mai severă (31).

Totuşi, specificitatea Ac anti-colagen II este redusă, ei putând fi identificaţi şi în alte boli reumatice sau chiar în artrite infecţioase (32).

Proteina de şoc termic (PST)

Acest tip de proteine reprezintă o familie de proteine cu greutate moleculară medie (60-90 kD) produse de celule ca răspuns la stress. Ele au multe secvenţe de amino-acizi comune. Imunitatea împotriva PST poate contribui la sinovită şi distrucţie articulară, fapt demonstrat pe modele animale (11).

Unii pacienţi cu PR au niveluri crescute de PST mycobacteriană, mai ales în lichidul sinovial. Celulele mononucleare din lichidul sinovial activate de PST

Scanned with OKEN Scanner

mycobacteriană 60-kD inhibă producţia de proteoglicani, efect dependent de citokine ca IL-1 şi TNF-α.

O astfel de proteină, din *E. Coli*, conţine epitopul reumatoid, generând reacţii încrucişate cu moleculele HLA-DR4. Iniţierea răspunsului imun poate fi determinată de combinaţia dintre un anume haplotip MHC II şi un agent patogen care exprimă o PST ce poate reacţiona încrucişat.

Factorii reumatoizi (FR)

Identificarea FR ca auto-Ac a reprezentat prima dovadă a rolului jucat de autoimunitate în apariţia PR (33).

FR sunt prezenţi la aproximativ 75-80% dintre pacienţii cu PR (34). Specificitatea lor este însă redusă, ei putând fi întâlniţi practic în orice boală cu mecanism autoimun (LES, sclerodermie, dermatomiozită, artrita psoriazică, sindrom Sjögren, crioglobulinemie mixtă esenţială, anemie Biermer, hepatite autoimune, miastenia gravis etc.), dar şi în boli infecţioase cu evoluţie îndelungată, caracterizate printr-o stimulare antigenică prelungită (tuberculoză, bruceloză, endocardita bacteriană subacută etc.) (35, 36). Totuşi, pacienţii cu titru mare de FR au o evoluţie clinică şi radiologică mult mai severă, iar manifestări extra-articulare apar exclusiv în formele seropozitive de boală (37).

FR pot fi identificaţi şi la aproximativ 20% dintre indivizii sănătoşi, dar cei produşi de limfocitele B în PR diferă de cei produşi de limfocitele B ale persoanelor sănătoase sau ale pacienţilor cu paraproteinemii (38-40). Astfel, la persoanele sănătoase, FR sunt predominant de tip imunoglobuline M (IgM), originea lor este extra-articulară, afinitatea pentru porţiunea Fc a IgG este mult mai mică, suferă puţine mutaţii somatice şi au o specificitate idiotipică îngustă. Sinteza genetică a FR variază, de asemenea, pentru diferite situaţii.

În plus, sinteza deficitară determinată genetic a lanţului k al imunoglobulinelor, datorită unui deficit de galactozilază, conferă risc crescut de boală (41). Defectul de glicozilare al IgG este prezent înainte de debutul PR şi este mai evident pentru FR de tip IgG1, IgG2 şi IgG4. Auto-Ac cu deficit de glicozilază sunt mai patogenici decât cei cu glicozilază normală la şoarecii cu artrită colagen-indusă.

Chiar dacă rolul exact al FR în patogenia bolii nu este elucidat, ei sunt consideraţi astăzi o consecinţă a mecanismelor patogenice ale bolii şi nu o cauză a declanşării lor. Se acceptă ideea că imunitatea celulară domină procesul, dar formarea FR exacerbează sinovita prin activarea complementului şi formarea complexelor imune în lichidul sinovial (11, 42). S-au descris totuşi şi cazuri de PR la indivizi agammaglobulinemici, cu limfocite B inactive, ceea ce a pus la îndoială rolul limfocitelor B în patogenia bolii (43).

Scanned with OKEN Scanner

Analiza culturilor de celule sinoviale provenite de la pacienţi cu boli variate a indicat că doar cele provenite de la pacienţii cu PR seropozitivă sintetizează spontan FR (43).

AC anti-peptide ciclice citrulinate (CCP)

Alţi autoAc identificaţi în PR şi care se anunţă drept candidaţi foarte interesanţi în elucidarea etiologiei acestei boli sunt Ac anti-CCP. Ei au fost descrişi pentru prima dată cu mai bine de 40 de ani în urmă sub denumirea de „factori anti-perinucleari" (44). Importanţa lor în diagnosticul PR a crescut foarte mult doar în ultimii ani, odată cu perfecţionarea metodelor de identificare, chiar dacă implicarea lor în patogenia PR este încă obscură.

În prezent se ştie că „factorul peri-nuclear" descris de Nienhuis este filagrina, proteină asociată filamentelor intermediare cu rol în formarea keratinei şi organizarea citoscheletului. Filagrina este produsă în stadiile tardive ale diferenţierii celulelor epiteliale şi este sintetizată ca profilagrină, un precursor fosforilat care constă în 10-12 molecule de filagrină (45). Acest precursor este clivat proteolitic în timpul diferenţierii celulare, diferenţiere ce poate fi asimilată cu apoptoza, celulele epiteliale diferenţiate fiind practic celule moarte. Prin clivare, polipeptidele de filagrină sunt defosforilate şi 20% din arginina conţinută de filagrină este transformată în citrulină, transformare ce are loc sub acţiunea unei enzime numită peptidil-arginin-deiminază (PAD).

Sinoviala reumatoidă se caracterizează printr-o infiltrare importantă cu macrofage. Aceste celule conţin PAD, atât la persoanele sănătoase, cât şi la pacienţii cu PR (46, 47). Cum la nivelul sinovialei inflamate există o cantitate crescută de macrofage, şi concentraţia de PAD, în special izoenzimele PAD_2 şi PAD_4, va fi mult mai mare. În mod normal, aceste enzime sunt inactive, iar pentru a se activa este necesară o concentraţie de Ca intracelular de 100 ori mai mare decât cea fiziologică. Macrofagele, intens activate pe termen lung, sunt predispuse la apoptoză. În momentul apoptozei, precum şi în stadiile terminale ale diferenţierii celulare (citrulinarea filagrinei) apare un influx crescut de Ca intracelular. Astfel, PAD este activată şi determină citrulinarea proteinelor intracelulare.

Mai mult, enzimele PAD pot fi deversate din celulele apoptotice, determinând şi citrulinarea proteinelor extracelulare, cum ar fi fibrina, de asemenea cu valenţe antigenice (48). Depozite de fibrină extravasculară există din abundenţă în panusul reumatoid. Procesul de citrulinare se produce la nivelul lanţurilor α şi β ale fibrinei, aceste structuri devenind Ag recunoscute de Ac anti-CCP.

O altă proteină ce este supusă acestui proces este vimentina, o proteină filamentoasă intermediară, care împreună cu citrulina constituie un substrat antigenic numit Sa ce interacţionează de asemenea cu Ac anti-CCP. Prezenţa Ac anti-Sa a fost asociată cu forme severe, erozive de boală (49).

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar, proteine precum filagrina, fibrina, vimentina pot suferi un proces de citrulinare, în urma căruia generează substraturi antigenice ce duc la apariţia unor Ac specifici, anti-CCP. Acest proces ar putea avea o importanţă foarte mare în declanşarea şi perpetuarea proceselor inflamatorii din sinoviala reumatoidă.

4. FACTORII GENETICI

Factorii genetici au constituit una dintre cele mai justificate şi mai constante supoziţii patogenice în PR. Mai mult, factorii genetici nu determină doar susceptibilitate pentru boală, ci se corelează şi cu severitatea bolii sau răspunsul terapeutic (50).

În ciuda eforturilor depuse în privinţa stabilirii rolului pe care moştenirea genetică îl are în PR, acesta continuă să rămână necunoscut. Factorii genetici implicaţi în PR nu se supun legilor clasice mendeliene. Mai mult, nu se ştie cu exactitate care sunt genele implicate sau modul (dominant sau recesiv) în care acestea acţionează.

Primele date legate de genetica PR au fost oferite de studiile familiale. Astfel, studiul Aho efectuat în Finlanda pe un număr de 13000 de perechi de gemeni a arătat o rată de concordanţă situată între 14-24% pentru cei monozigoţi şi de 4% pentru cei dizigoţi (comparaţie care permite eliminarea factorilor de mediu) (51).

Valoarea de 24% pentru gemenii monozigoţi este suficient de mare (faţă de 1% în populaţia generală) pentru a atrage atenţia asupra implicării terenului genetic, dar suficient de mică pentru a sugera că gene cu implicare clară în patogenia bolii pot fi prezente şi la indivizi sănătoşi. Riscul relativ de a dezvolta PR este de 3,5 la monozigoţi comparativ cu heterozigoţi (52).

Următorul moment important l-a constituit observaţia lui Stastny din 1978, care a arătat o strânsă asociere a PR cu HLA-DR4 (53).

Este firesc ca susceptibilitatea genetică a bolilor cu mecanism autoimun să fie legată în primul rând de complexul major de histocompatibilitate (MHC), ce găzduieşte cele mai importante gene care controlează răspunsul imun. Asocierea HLA cu bolile reumatice de tip inflamator a fost bine studiată. Cu excepţia spondilartropatiilor seronegative, toate celelalte artropatii inflamatorii (PR, artrita juvenilă idiopatică, LES, dermatomiozita, sindromul Sjögren) sunt asociate cu markeri genetici aparţinând MHC de clasa II (54, 55).

MHC de clasa a II-a se caracterizează printr-o mare variabilitate (56, 57). Există până la 14 locusuri diferite, grupate în 3 subregiuni majore, notate DR, DQ şi DP. Fiecare dintre aceste subregiuni conţine câte o genă funcţională, acestea fiind notate cu A şi B şi sintetizând lanţuri polipeptidice notate α şi respectiv β, care formează împreună o moleculă matură HLA II. Acest polimorfism alelic extrem are consecinţe funcţionale importante în declanşarea

Scanned with OKEN Scanner

răspunsului imun normal sau patologic. Tehnicile moderne au permis o genotipare mult mai amănunţită, care a necesitat şi o nouă nomenclatură (56). Astfel, pornind de la primele metode de identificare, cele serologice, s-au identificat subgrupele DR1, DR2, DR3, DR4, care reacţionează cu alloantiserul specific. Ulterior, utilizând culturi de limfocite mixte, s-au descris şi alte subtipuri, care pentru DR4 de exemplu, au fost notate Dw4, Dw10, Dw13, Dw14, Dw15, DwKT2 (58). Apoi s-a introdus o nouă metodă de genotipare, de mare acurateţe, care detectează fiecare variaţie de nucleotide (hibridizări cu secvenţe specifice de ADN), cu care s-a identificat fiecare alelă. Pentru DR4 s-au identificat astfel peste 20 de alele (52, 59).

În afara acestor tipări extrem de riguroase, studiile cristalografice au permis analizarea detaliată a structurii tridimensionale a moleculelor HLA, cu implicaţii directe în înţelegerea funcţionalităţii lor (60). Astfel, moleculele HLA au o configuraţie aparte, fiecare dintre cele 2 lanţuri α şi β având o structură helicoidală pe margini şi fiind legate prin nişte porţiuni lineare ce alcătuiesc un „planşeu". În ansamblu, se formează un „şanţ" cu proprietatea de a lega peptidele antigenice.

Diferitele variante structurale sunt determinate de variaţia compoziţiei de amino-acizi de la nivelul capătului amino-terminal, porţiunea care recunoaşte, de altfel, epitopul Ag (56). Importanţa extrem de mare a acestei regiuni variabile de la nivelul marginilor „şanţului" rezidă din faptul că doar structurile antigenice care se potrivesc cu acestea pot fi legate, expuse pe suprafaţa membranei şi recunoscute de receptorul pentru Ag al celulei T (TCR), declanşând astfel un răspuns imun. Variaţia individuală a moleculelor HLA, determinată de polimorfismul genetic, face ca unele peptide să fie antigenice pentru unii indivizi şi neantigenice pentru alţii (61).

Între cele două tipuri de molecule HLA de clasa I şi II există unele diferenţe structurale, deşi în ansamblu configuraţia este aceeaşi (56). Moleculele HLA II pot lega însă peptide mult mai lungi (de 12-20 amino-acizi, faţă de numai 9 pentru cele de clasa II) şi cu o structură mai variată. Procesul de prezentare a Ag este de asemenea diferit între cele două clase. Tipul de molecule MHC cu care Ag va fi cuplat depinde de natura şi originea Ag. Ag *exogene* sunt captate de celula prezentatoare de Ag (CPA) prin endocitoză şi se asociază cu molecule MHC II la nivelul endozomilor. Ag *endogene* se asociază cu molecule MHC I, asamblarea având loc la nivelul reticulului endoplasmatic rugos.

Noul complex format este ulterior expus pe suprafaţa celulei pentru a fi recunoscut de TCR-ul limfocitelor helper (Th).

Încă din 1978, Stastny a lansat observaţia că PR este asociată cu HLA-DR4 în rândul populaţiei albe (53).

Studii ulterioare au arătat însă că la alte grupuri etnice ea este asociată cu alte haplotipuri: DR6 la indienii din America, DR1 la evrei, DR10 la hispanici (62-64).

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza metodelor noi de genotipare menţionate anterior, s-a putut observa însă că fiecare dintre aceste tipuri au un anumit subtip implicat, codificat la rândul lui de o anumită alelă (65). Astfel, observăm că boala este asociată la populaţia albă cu molecule Dw4 şi Dw14, codificate de alelele DRB1*0401 şi respectiv DRB1*0404 (66, 67). Între aceste două alele există puţine diferenţe structurale (în poziţia 71 arginina este substituită cu lizina). La japonezi, PR se asociază cu Dw15 codificată de DRB1*0405, la indienii americani cu Dw16 codificate de DRB1*1402, iar la evrei cu DR1, Dw1 codificare de DRB1*0101 (64, 68). Frecvenţa cu care aceste alele sunt întâlnite în rândul pacienţilor cu PR din aceste populaţii este variabilă (69).

S-a observat însă că aceste alele asociate cu susceptibilitatea de a dezvolta PR, deşi diferite, au totuşi ceva în comun: **aceeaşi secvenţă de amino-acizi între codonul 67 şi 74** (41, 68).

Astfel, alelele asociate cu PR au aceeaşi secvenţă: L-leucină, L, E-acid glutamic, Q-glutamină, R-arginină, R, A-alanină, A, lucru care nu se întâmplă în cazul alelelor nelegate de boală (70-72) (tabelul 3).

Tocmai de aceea, această secvenţă a fost denumită **„epitopul comun"** sau **„epitopul reumatoid".** Ea este situată pe porţiunea helicoidală a lanţului β, în a treia regiune hipervariabilă, pe marginea „şanţului" moleculei HLA DR, adică într-o poziţie strategică, unde poate influenţa atât legarea epitopului antigenic cât şi activarea TCR (65, 73).

Astfel, toate alelele asociate cu susceptibilitate la boală, chiar dacă sunt diferite de la un grup etnic la altul, au acest epitop comun (tabelul 1). De remarcat faptul că restul secvenţei, îndeosebi cea care corespunde „planşeului şanţului", este diferită în fiecare dintre cazuri (54, 74).

Grup Etnic	Alela DRB1	Epitop	Prev.PR
Rasa albă	*0401 (DR4, Dw4) *0404 (DR4, Dw14) *0101 (DR1, Dw1)	LLEQ**K**RAA LLEQ**R**RAA LLEQ**R**RAA	50% 30% 24%
Japonezi	*0405 (DR4, Dw15)	LLEQ**R**RAA	71%
Amerindieni	*1402 (DR6, Dw16)	LLEQ**R**RAA	83%
Evrei	*0101 (DR1, Dw1)	LLEQ**R**RAA	28%
Hispanici	*1001 (DR10)	LLEQ**R**RAA	24%

Tabelul 1. Susceptibilitatea HLA-DRB1 în PR *(adaptat după Nepom, GT. Genetic of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis,* în *Rheumatology, Mosby, 1998, 2nd ed. pag.5.6.8)*

De aici se naşte concluzia că „epitopul comun", mai degrabă decât alela propriu-zisă, este responsabil de susceptibilitatea genetică.

Scanned with OKEN Scanner

Acesta este un exemplu clasic de **„reducţionism genetic“**, în care o mică secvenţă de nucleotide codifică o porţiune de amino-acizi care reprezintă elementul genetic determinant pentru susceptibilitatea la boală (61, 75). Mai mult decât atât, focalizarea studiilor pe aceste terenuri DRB1*0401 şi 0404 a dus şi la alte rezultate interesante. S-a observat că 80% dintre pacienţii de rasă albă cu PR au epitopul comun, faţă de 28% în grupurile de control (76).

În plus, indivizii aparţinând acestei categorii fac forme mai severe de boală, cu leziuni erozive şi chiar manifestări extra-articulare, în timp ce cei care nu au epitopul comun fac de obicei forme mai uşoare, sero-negative şi neerozive (75, 77-79) (Tabelul 2).

Dacă se iau în considerare indivizii care sunt homozigoţi pentru DRB1*0401 sau sunt purtători ai ambelor alele DRB1*0401 şi 0404, aceştia fac mult mai frecvent forme severe, erozive şi cu manifestări extra-articulare de tipul sindromului Felty sau al vasculitelor (72, 79-81). De aici s-a născut ideea unei dependenţe de „cantitatea“ de genă (72, 82).

x/x	01/x	01/01	0404/x	0401/x	0404/01	0401/01	0401/0404	0401/0401
Neerozivă		Erozivă						
PR SERONEGATIVĂ								
				Noduli reumatoizi			Manifestări viscerale	
				PR SEPOPOZITIVĂ				

Tabelul 2. **Asocierea dintre alelele HLA-DRB1 şi severitatea bolii** ***(adaptat după Klipper, JH. Primer on the Rheumatic Diseases, ed. 12, pag. 212)***

Astfel, este cert că pacienţii cu boală articulară severă, erozivă şi/sau manifestări extra-articulare au o asociere puternică cu HLA-DRB1, această asociere fiind importantă nu doar în iniţierea bolii, dar şi în progresia ei (63, 83-85).

Deşi relaţia dintre aceste alele DRB1 şi PR este de necontestat, există un număr apreciabil de indivizi care au epitopul reumatoid şi totuşi nu fac boala. Mai exact, pentru fiecare individ care are epitopul reumatoid şi are PR există 35 de indivizi cu acelaşi epitop care sunt sănătoşi. Dacă luăm în considerare indivizii care sunt purtători ai ambelor alele DRB1*0401 şi 0404, raportul este de 1 la 7 (86).

Consecinţele practice ce decurg de aici sunt următoarele:

- Prezenţa epitopului reumatoid nu reprezintă un risc semnificativ pentru populaţia generală, deoarece el este prezent la un număr mare de indivizi

Scanned with OKEN Scanner

sănătoşi. El nu poate fi folosit în scop diagnostic, aşa cum se întâmplă cu HLA-B27 în spondilita anchilozantă.

- Pentru pacienţii cu PR, el poate fi considerat un factor de prognostic sever, asociat cu forme seropozitive, erozive, cu manifestări extra-articulare, care necesită tratamente agresive.

Mecanismele patogenice prin care terenul genetic determină apariţia bolii se plasează deocamdată în sfera mult mai puţin convingătoare a ipotezelor.

Ipotezele existente la ora actuală sunt centrate pe structura moleculei HLA-DR4. Aceasta prezintă 4 poziţii – 67, 70, 71, 74 – extrem de importante în legarea peptidelor antigenice (poz. 71) şi în recunoaşterea de către TCR (poz. 67, 70, 74) (87, 88). Orice modificare la aceste niveluri suprimă susceptibilitatea faţă de boală asociată cu DR4. Astfel, încărcarea pozitivă a aminoacidului din poziţia 71, de exemplu, de la nivelul epitopului reumatoid, favorizează legarea de un peptid cu un aminoacid încărcat negativ (89). În funcţie de amino-acidul care se leagă, conformaţia helicoidală a moleculei HLA se modifică şi poate declanşa sau nu răspunsul imun.

De aici rezultă că epitopul reumatoid controlează interacţiunea dintre HLA II, peptidele antigenice şi TCR, iar supoziţiile patogenice s-au concentrat asupra celor 2 parteneri ai moleculelor HLA în declanşarea răspunsului imun: Ag şi TCR.

Astfel, o primă ipoteză este legată de **peptidele antigenice** recunoscute de epitopul comun. Numeroase studii efectuate în acest sens au conturat caracteristicile pe care trebuie să le îndeplinească un Ag pentru a fi legat eficient de moleculele HLA-DR4 (90). Acest Ag trebuie să aibă 4 poziţii esenţiale: 1, 4, 6 şi 9. În poziţia 1 trebuie să fie un animo-acid hidrofob (triptofan, tirozină, fenilalanină, leucină, valină sau isoleucină), în poziţia 4 trebuie să aibă o sarcină negativă, în poziţia 6 trebuie să fie polar, iar în poziţia 9 să fie pozitiv. S-a născut astfel prototipul Ag „artritogen", capabil de a se lega cu mare uşurinţă de molecula HLA-DR şi de a declanşa un răspuns imun. Din păcate, acesta rămâne în continuare doar un model, fără corespondent identificat în realitate.

O altă ipoteză se referă la interacţiunea cu **TCR**, indiferent de tipul peptidelor antigenice. TCR este un heterodimer, cu o structură de tip imunoglobulinic, alcătuit din două lanţuri polipeptidice, care la celulele mature sunt cel mai frecvent denumite α (sintetizat de gene situate pe cromozomul 14) şi β (sintetizat de gene situate pe cromozomul 7). Sinteza lor este similară cu cea a imunoglobulinelor, fiind asigurată de mai multe gene, care suferă rearanjări succesive, fiecare având o regiune variabilă (Vα şi Vβ), una de legătură sau joncţională (Jα şi Jβ) şi una constantă (Cα şi Cβ), lanţul β având şi o regiune suplimentară de diversificare Dβ. Acest mecanism generează o mare diversitate de TCR, ce permite legarea unui număr mare de Ag. O ipoteză interesantă este aceea că alelele ce conţin epitopul comun ar influenţa formarea repertoriului TCR al limfocitelor T periferice, favorizând un anumit tip de TCR

Scanned with OKEN Scanner

în timpul selecţiei timice (91). Deşi există studii care susţin implicarea mai frecventă a unui tip particular de TCR în apariţia PR, datele nu sunt suficient de consistente pentru a face convingătoare această teorie.

Combinând o altă ipoteză foarte atrăgătoare, cea a implicării factorilor infecţioşi, cu datele legate de predispoziţia genetică, unii autori au lansat teoria „mimetismului molecular" (92-94). Astfel, ei consideră că existenţa unor similitudini structurale între epitopul reumatoid şi unele Ag virale ar putea favoriza declanşarea răspunsului imun.

Deşi implicarea HLA-DR4 este cea mai importantă în patogenia PR, au fost studiate şi alte gene din interiorul sau din afara MHC. Rezultatele sunt încă ipotetice, dar unele date merită consemnate. Astfel, HLA-DQ a fost de asemenea luat în considerare ca posibil marker genetic în PR (90). S-a pornit de la observaţia că peptidele de colagen de tip II la şoarecii DQB1 determină susceptibilitate pentru artrita colagen-indusă. Unele alele, HLA-DQB1*0302 şi HLA-DQB1*0301, sunt prezente la majoritatea pacienţilor HLA-DR4+. În unele studii, DQB1*0301 este asociat cu forme seropozitive de boală (85).

Au mai fost studiate genele care sintetizează TNF-α, cu atât mai mult cu cât ele sunt localizate pe cromozomul 6, în interiorul MHC (95). Nu s-au găsit concordanţe spectaculoase, dar s-a văzut că alelele 238 se asociază cu debut la vârste tinere şi 308 se asociază mai frecvent cu forme seropozitive de boală (82). Fenotipul cu nivel scăzut de TNF-α se asociază cu risc crescut de LES şi mai ales cu nefropatie lupică (89,96).

S-au studiat şi genele care sintetizează unele componente ale complementului, situate tot în MHC. S-a văzut că alele C4B nule sunt întâlnite mai frecvent în formele active, erozive de boală şi se asociază cu o susceptibilitate mai mare la reacţiile adverse determinate de medicamente (84).

Deşi doar viitorul va stabili în ce măsură aceste date vor trece din stadiul de supoziţii în cel de certitudini, putem trage câteva concluzii legate de implicarea factorilor genetici în apariţia PR:

- Rolul factorilor genetici în această suferinţă este pe cât de indiscutabil, pe atât de complex.
- Cele mai multe date converg spre implicarea alelelor HLA-DRB1 care conţin „epitopul comun" sau „epitopul reumatoid", dar mecanismul intim prin care acesta acţionează este încă incert.
- Factorii genetici sunt necesari, dar nu suficienţi în declanşarea mecanismelor imunopatogenice ale bolii şi atât ignorarea cât şi exagerarea acestora sunt eronate.

5. ALŢI FACTORI

Pe lângă aceşti factori în favoarea cărora există studii care le evaluează cu mare rigurozitate valoarea, în etiologia PR au mai fost luaţi în considerare o

Scanned with OKEN Scanner

multitudine de alţi factori, care, în diferite studii, au apărut cu o frecvenţă mai mare: fumatul (la ambele sexe), tratamentul cu insulină, infertilitatea, nivelul scăzut de educaţie, antecedente de traumatisme articulare, profesii asociate cu expunere la umezeală, etc. (97-99).

Cele mai solide date sunt legate de fumat. Studii recente au arătat că asocierea fumatului la cei cu FR şi Ac anti-CCP pozitivi reprezintă un risc crescut de dezvoltare a PR (100). Riscul se reduce după mai mulţi ani de la oprirea fumatului. Prezenţa epitopului reumatoid este un factor favorizant suplimentar la cei cu Ac anti-CCP pozitivi.

Se confirmă astfel rolul pe care un factor de mediu (fumatul) care acţionează pe un teren genetic predispozant (prezenţa epitopului reumatoid) poate declanşa un răspuns imun faţă de structuri proprii (proteinele citrulinate), producând boala.

Bibliografie:

1. Belios E, Carsons S. Rheumatologic disorders in women. Med Clin North Am 1998;82 (1):77-101.
2. Buyon J. The effects of pregnancy on autoimmune diseases. J Leukoc Biol 1998;63 (3):281-7.
3. Fiddler M. Rheumatoid arthritis and pregnancy: issues for consideration in clinical management. Arthritis Care Res 1997;10 (4):264-72.
4. Masi A, Feigenbaum S, Chatterton R. Hormonal and pregnancy relationships to rheumatoid arthritis: convergent effects with immunologic and microvascular systems. Semin Arthritis Rheum 1995;25 (1):1-27.
5. Masi A. Sex hormones and rheumatoid arthritis: cause or effect relationships in a complex pathophysiology? Clin Exp Rheumatol 1995;13 (2):227-40.
6. Wilder R. Hormones, pregnancy and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci 1998;840:45-50.
7. Russell A, Johnson C, Chew C, Maksymowych W. Evidence for reduced Th1 function in normal pregnancy: a hypothesis for the remission of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24 (6):1045-50.
8. Elenkov J, Hoffman J, Wilder R. Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and postpartum period? Mol Med Today3 1997; (9):379-83.
9. Nelson J, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997;23 (1):195-212.
10. Brenann P, Payton T, Ollier B, Silman A. Maternal exposure to paternal HLA does not explain the postpartum increase in rheumatoid arthritis. Genet epidemiol 1996;13 (4):411-18.
11. Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6 ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B.Saunders Company, 2001:921-60.
12. Brenann P, Silman A. Breast-feeding and onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:808-13.
13. Nelson J. Pregnancy immunology and autoimmune disease. J Reprod Med 1998;43:335-40.
14. Drossaers-Bakker K, Zwinderman A, van Zeben D, Breedveld F, Hazes J. Pregnancy and oral contraceptivr use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:405-8.
15. Spector T, Brennan P, Harris P. Does estrogen replacement therapy protect against rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1991;18:1473-6.
16. Jorgensen C, Picot M, Bologna C, Sany J. Oral contraception, parity, breast feeding and severity of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1996;55 (2):94-8.
17. Brennan P, Bankhead C, Silman A. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. Semin Arthritis Rheum 1997;26:817-23.
18. Doran M. The effect of oral contraceptives and estrogen replacement therapy on the risk of rheumatoid artritis: a population-based study. J Rheumatol 2004;31.
19. Cantagrel F. Pathogenesis and immunopathology of rheumatoid arthritis. Rev Prat 1997;47(18):1992-1997.
20. Fairweather D, Kaya Z, Shellam G, Lawson C, Rose N. From infection to antoimmunity. J Autoimmun 2001;16:175-86.

Scanned with OKEN Scanner

21. Philips P. Evidence implicating infectious agents in rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1988;6:87-94.
22. Scotet E, David-Ameline J, Peyrat M. T cell response to Epstein-Barr virus transactivators in chronic rheumatoid arthritis. J Exp Med 1996;184:1791-800.
23. Kouri T, Peterson J, Rhodes G. Antibodies to synthetic peptides from Epstein-Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. J Rheumatol 1990;17:1442-9.
24. Hajeer A, MacGregor A, Rigby A, Ollier W, Carthy D, Silman A. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis: an analysis of disease discordant twin pairs. Ann Rheum Dis 1994;53:137-9.
25. Harrison B, Silman A, Barrett E. Low frecquency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. Ann Rheum Dis 1998;57:375-7.
26. Nakajima T, Aono H, Hasunuma T. Overgrowth of human synovial cells driven by the human T cell leukemia virus type I tax gene. J Clin Invest 1993;92:186-93.
27. Cope A, Sonderstrup G. Evaluating candidate autoantigens in rheumatoid arthritis. Springer Semin Immunopathol 1998;20:23-39.
28. Terato K, Harper D, Griffiths M. Collagen-induced arthritis in mice. Autoimmunity 1995;22:137-47.
29. Tarkowski A, Klareskog L, Carlsten H. Secretion of antibodies to types I and II collagen by synovial tissue cells in patients with rheumatoid arthritis. Arthrits Rheum 1989;32:1087-92.
30. Kotzin B, Falta M, Crowford F. Use of soluble peptide-DR tetramers to detect synovial T cells specific for cartilage antigens in patients with rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 2000;97:291-6.
31. Cook A, Rowley M, Mackay I. Antibodies to type II colagen in early arthritis. Correlation with disease progression. Arthrits Rheum 1996;39:1720-7.
32. van Boekel M, Vossenaar E, van den Hoogen F. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthrits Res 2002;4:87-93.
33. Waaler E. On the occurence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica 1940;17:172-88.
34. Halldorsdottir H, Jonsson T, Thorsteinsson J. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. Ann Rheum Dis 2000;59:149-51.
35. Feldman D, Ginzler E. Rheumatoid factor in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1989;16:618-622.
36. Martin T, Weber J, Levallois H. Salivary gland lymphomas in patients with Sjogren's syndrome may frequently develop from rheumatoid factor B cells. Arthrits Rheum 2000;43:908-16.
37. Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, et al. Rheumatoid factor measured by fluoro-immunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. Ann Rheum Dis 2002;61:603-7.
38. Rath S, Hogben D, Devey M. Functional affinity rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 1988;47:291-4.
39. Bas S, Perneger T, Kunzle E, Vischer T. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. Ann Rheum Dis 2002;61.
40. Djavad N, Bas S, Shi X. Comparison of rheumatoid factors of rheumatoid arthritis patients, of individuals with mycobacterial infections and of normal controls: evidence for maturation in the absence of an autoimmune response. Eur J Immunol 1996;26:2480-6.
41. Sherritt M, Tait B, Varney M. Immunosusceptibility genes in rheumatoid arthritis. Hum Immunol 1996;51(1):32-40.
42. Rifkin I, Leadbetter E, Beaudette B. Immune complexes present in the sera of autoimmune mice activate rheumatoid factor B cells. J Immunol 2000;165:1626-33.
43. Moore T, Dorner R. Rheumatoid factors. Clin Biochem 1993;26:75-84.
44. Nienhuis R, Mandema E. A new factor in patiens with rheumatoid arthritis. The antiperinuclear factor. Ann Rheum Dis 1964;23:302-5.
45. van Venrooij W, Pruijn G. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. Arthrits Res 2000;2:249-51.
46. Pruijn G, Vassenaar E, Drijfhout J. Anti-CCP antibody detection facilitates early diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rev 2005;1:1-7.
47. Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatoid diseases. Ann Rheum Dis 2004;63:415-9.
48. Pinheiro G, Scheinberg M, Aparecida-da Silva M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. Ann Internal Med 2003;139:234-5.
49. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 2003;62:120-6.
50. Moxley G, Cohen H. Genetic studies, clinical heterogeneity and disease outcome studies in rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2002;28(1):39-58.
51. Marlow A, John S, Hajeer A, Ollier WE, Silman A, Worthington J. The sensitivity of different analytical methodes to detect disease susceptibility genes in rheumatoid arthritis sibling pair families. J Rheumatol 1998;24(1):208-211.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL III

MODIFICĂRI ANATOMO-PATOLOGICE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Sinoviala este principala scenă pe care se desfăşoară majoritatea proceselor patogenice din PR. Caracterul sistemic al bolii este reflectat însă şi prin modificări histologice prezente extra-articular, la nivelul pielii, ţesului subcutanat, cordului, aparatului respirator, rinichiului, tractului digestiv, sistemului nervos, ochiului sau osului. Astfel, aspectele anatomo-patologice reprezintă o oglindă fidelă a proceselor imuno-inflamatoare deosebit de complexe care definesc boala.

1. Sinoviala normală

Sinoviala căptuşeşte articulaţiile diartrodiale, tecile tendinoase şi bursele. Intra-articular ea se reflectă şi se inseră la nivelul joncţiunii os-cartilaj.

Nimic din tabloul histologic al acestui ţesut conjunctiv, cu un nume ce îşi are originea în aspectul macroscopic al lichidului sinovial (syn = cu, ovium = ouă) şi care reprezintă mai puţin de a zecea mia parte din greutatea organismului, nu lasă să se bănuiască caracterul agresiv, distructiv pe care îl poate căpăta în PR.

Dar oricât de insignifiantă ar putea părea la prima vedere, această membrană îndeplineşte la nivel articular câteva roluri esenţiale (1):

- menţine o suprafaţă tisulară neaderentă, cu ajutorul activatorului de plasminogen produs de celulele intimale şi al acidului hialuronic.
- lubrifiază cartilajul şi contribuie la hrănirea condrocitelor (cu ajutorul unei glicoproteine numită lubricină şi a acidului hialuronic), funcţie cu atât mai importantă cu cât cartilajul articular este un ţesut avascular
- controlează volumul şi compoziţia lichidului sinovial.

În structura sinovialei normale se disting două regiuni (fig. 1):

1. zona situată superficial, cu o grosime de 20-40 μ, în contact cu cavitatea articulară, numită **intimă**, zonă lipsită de vascularizaţie şi inervaţie, alcătuită din 1-2 rânduri de celule. Ea nu poate juca rolul unei bariere deoarece celulele ce o alcătuiesc nu au un suport membranar, o suprafaţă de care să adere şi sunt slab legate unele de altele, în unele locuri permiţând chiar contactul direct între zona subiacentă şi lichidul sinovial. De asemenea, matricea extracelulară de la acest nivel este fină, fibrilară, cu un conţinut extrem de redus de fibre de colagen, dar bogată în acid hialuronic. Aceste particularităţi structurale au importanţă în PR.

2. zona profundă poartă numele de **zonă subsinovială sau subintimală** şi are o grosime de până la 5 mm. În mod normal această zonă este hipocelulară, conţinând celule adipoase, fibroblaşti şi capilare sanguine (2). Fibrele nervoase sunt puţine, în general asociate plexurilor capilare. Bogata reţea capilară vine în contact cu celulele intimei. Numărul capilarelor scade cu vârsta, pe măsură ce ţesutul devine mai fibros (3). Ocazional în zonă mai pot migra limfocite şi macrofage. Matricea extracelulară de la acest nivel are un conţinut mai bogat în fibre de colagen.

Studiile ultrastructurale au evidenţiat însă că în alcătuirea acesteia intră mai multe tipuri de celule. Încă din 1962, Barland a descris două tipuri de celule sinoviale: tipul A şi tipul B, aproximativ egal reprezentate (4).

Sinoviocitele de tip A sunt celule de origine medulară, ce posedă caractere de macrofage, atât din punct de vedere structural (un aparat Golgi proeminent, vacuole digestive abundente şi un reticul endoplasmatic rugos slab reprezentat) cât şi funcţional (capacitate mare de fagocitoză, esteraze nespecifice, markeri de suprafaţă de tipul CD68, CD14, CD11b, CD33, molecule MHC de clasa II şi receptori pentru fragmentul Fc al moleculei de IgG de tip III – (FcγR III) (5).

Alături de ele există în subintimă macrofage autentice situate în jurul vaselor sanguine sau al infiltratului limfocitar, lângă limfocitele CD8+ (2). Atât macrofagele din intimă cât şi cele subintimale au origine mieloidă şi ajung în sinovială din circulaţia sanguină ca monocite. Ca orice macrofage, aceste celule au rolul de a elimina prin fagocitoză şi proteoliză intracelulară detritusurile celulare de la acest nivel.

Fig. 1.
Aspect normal al sinovialei, cu o zonă intimală ce cuprinde 2-3 rânduri de celule şi o zonă subintimală paucicelulară, conţinând macrofage, celule adipoase, fibroblaşti (HE20x)

Scanned with OKEN Scanner

Moleculele HLA-DR se află în cantitate mare pe suprafaţa macrofagelor sinoviale, ceea ce traduce o mare capacitate de a prezenta Ag limfocitelor Th şi de a iniţia răspunsul imun. În mod normal, acest lucru are un rol esenţial în apărarea împotriva agresorilor intra-articulari. În situaţii patologice (de tipul PR) favorizarea excesivă a răspunsului imun contribuie la perpetuarea inflamaţiei şi la distrucţii tisulare. Chiar şi *in vitro* această capacitate se menţine peste o lună, ceea ce înseamnă fie că ea este constitutivă, fie că macrofagul secretă factori care îi conferă această proprietate (6).

În sinoviala normală, FcγR III este prezent doar pe macrofagele din intimă şi permite legarea complexelor imune de macrofage şi activarea consecutivă a acestora (7). De asemenea, macrofagele sinoviale au o mare capacitate de a sintetiza citokine, proprietate care, scăpată de sub control, joacă un rol patogenic major în PR.

Sinoviocitele de tip B sunt celule de origine mezenchimală, asemănătoare cu fibroblaştii: morfologie bipolară, aparat secretor bine dezvoltat (reticul endoplasmatic rugos, ribozomi) (2). Aceste celule sunt responsabile de sinteza matricei extracelulare a sinovialei (inclusiv a colagenului), a fibronectinei, acidului hialuronic şi lubricinei, necesare pentru funcţionarea normală a cartilajului din articulaţiile diartrodiale. Tot ele mai pot sintetiza şi factorul activator al plasminogenului, care este implicat în degradarea fibrinogenului şi în activarea matrix-metalo-proteinazelor (MMP), contribuind astfel la degradarea cartilajului. Din punct de vedere funcţional, imunohistochimic s-a evidenţiat prezenţa unei enzime, uridin-difosfoglucozil-dehidrogenaza (UDPGD), enzimă care este implicată în sinteza acidului hialuronic, component de bază al lichidului şi al ţesutului sinovial (8). Sinteza acidului hialuronic este, de altfel, cea mai importantă funcţie a acestor celule. De menţionat că fibroblaştii situaţi în profunzimea ţesutului subsinovial nu conţin această enzimă.

Fibroblaştii nu au capacitate de fagocitoză şi exprimă inconstant molecule HLA-DR. Aceste celule (mai ales cele intimale) exprimă însă pe suprafaţă un număr mare de molecule de adeziune, implicate în interacţiunea cu alte celule sau cu componente ale matricei extracelulare: β1-integrine, VCAM-1 (contra-ligandul său este VLA-4 o integrină de pe limfocite şi eozinofile), fibronectină, ICAM-1 (se leagă de CD11a de pe limfocitul B, asigurând interacţiunea cu acesta), CD44 (receptor pentru acidul hialuronic), DAF (complement-decay-accelerating factor) (9, 10). Aceste molecule nu caracterizează fibroblaştii din alte regiuni.

Bogăţia de receptori de suprafaţă cu rol de molecule de adeziune a schimbat conceptul asupra sinovialei din viziunea de ţintă antigenică în aceea de „capcană" pentru limfocite.

În plus, fibroblaştii sintetizează citokine (IL-6, TGF-β), factor de creştere (fibroblast-growth-factor), metaboliţi ai acidului arahidonic, MMP (11). La proliferarea lor contribuie IL-1, TNF-α, PDGF.

Scanned with OKEN Scanner

Interrelaţia dintre cele două tipuri de sinoviocite este sugerată de prezenţa unei perechi de receptori: sinoviocitele macrofag-like exprimă CD97 (membru al superfamiliei de secretine), iar sinoviocitele fibroblast-like exprimă CD55 (sau DAF), un ligand specific al CD97 (12).

În sinoviala normală cele două tipuri de celule sunt aproximativ egal reprezentate.

În intima sinovialei normale există un număr redus de celule dendritice interdigitale, ce poartă pe suprafaţă HLA-II.

2. Sinoviala reumatoidă

Cheia înţelegerii raţiunii pentru care o structură tisulară precum sinoviala poate deveni sediul unor transformări patogenice atât de marcate, aşa cum se întâmplă în PR, se află tot în tropismul Ag şi al celulelor inflamatorii pentru ţesutul articular, în existenţa unor receptori celulari şi a unor gradiente chemotactice, care fac ca inflamaţia să fie localizată la acest nivel.

Modificările histologice de la nivelul membranei sinoviale sunt caracteristice PR.

În primele săptămâni sau chiar luni, inflamaţia sinovială are un caracter ***exsudativ:*** domină edemul, vasodilataţia.

Modificările microvasculare caracterizează tabloul histologic: alterarea celulelor endoteliale cu tumefierea acestora, necroze endoteliale, apariţia unor spaţii între celulele endoteliale, microtromboze, hemoragii perivasculare, obliterarea lumenului (fig. 2). Capilarele apar congestionate şi obstruate. Alterarea permeabilităţii capilare permite trecerea proteinelor plasmatice în spaţiul interstiţial cu constituirea edemului.

Fig. 2
Sinovită exsudativă: edem, vasodilataţie, capilare congestionate, obstruate, hemoragii perivasculare, alterări endoteliale, discret infiltrat limfocitar perivascular (HE20x)

Scanned with OKEN Scanner

Aceste modificări se asociază cu o discretă infiltrare, iniţial cu neutrofile şi ulterior cu limfocite, care se situează perivascular în zona subsinovială, modificări evidenţiate la biopsiile sinoviale efectuate în primele săptămâni la pacienţii la care ulterior s-a diagnosticat o PR (rareori avem însă prilejul să surprindem histologic această fază) (13). Pasajul are loc la nivelul venulei postcapilare şi este favorizat pe de o parte de absenţa unei membrane bazale, iar pe de altă parte de factori chemotactici precum: C5a, factorul de activare plachetară.

PMN nu aderă însă la endoteliu, deoarece în această fază celulele endoteliale nu exprimă molecule de adeziune pentru PMN (de tipul VLA-4), care să se lege de VCAM-1 sau fibronectină (1). Limfocitele şi macrofagele exprimă astfel de molecule şi vor fi reţinute în sinovială.

Interesant este faptul că şi la pacienţi cu un debut recent al simptomelor, modificările sinovialei pot consta în agregate limfocitare, infiltrare cu celule T, hiperplazie sinovială discretă la nivelul intimei, cu ambele tipuri de sinoviocite (14). Mai mult, biopsiile pacienţilor asimptomatici au arătat, de asemenea, infiltrate celulare cu limfocite şi macrofage, producţie de citokine şi expresia p53 (15). Astfel, durata simptomelor nu poate fi considerată un indicator al vechimii bolii.

De altfel, se apreciază că modificările histologice ale sinovialei se corelează mai mult cu activitatea bolii decât cu vechimea sau stadiul ei.

Pe măsură ce boala evoluează se ajunge într-o nouă fază, cea ***infiltrativ-proliferativă,*** în care domină hiperplazia intimei. Celulele care iniţial erau dispuse în 1-2 straturi ajung să formeze până la 10-20 de straturi (fig. 3).

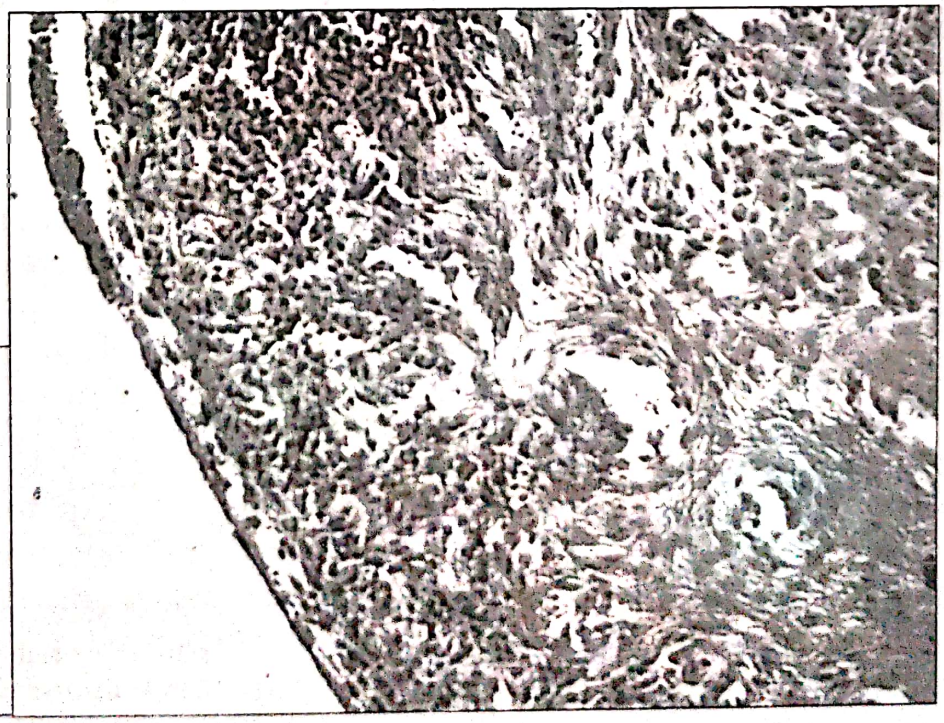


Fig. 3. Sinovită infiltrativ-proliferativă: hiperplazie intimală marcată, infiltrat limfocitar subintimal, depozite de fibrină (HE10x)

Scanned with OKEN Scanner

La nivel intimal se acumulează ambele tipuri de celule sinoviale, dar infiltrarea cu **sinoviocite de tip A**, macrofag-like, este mai intensă, aceste celule ajungând să reprezinte 80% din celulele intimale (16). Majoritatea acestor celule nu provin din proliferare, ci din migrarea lor de la nivel medular (17). Ele sunt situate la suprafaţă, sub ele găsindu-se un strat de fibroblaşti. Aceste celule au un anumit fenotip, prezentând pe suprafaţă HLA-DR, receptori pentru Fc şi sunt capabile de fagocitoză. *In vitro* au un timp de supravieţuire limitat, rar peste 2-3 săptămâni, chiar în prezenţa factorilor de creştere sau a celor de stimulare (colony-stimulating factors) (18).

La joncţiunea dintre intimă şi subintimă există un strat de macrofage bogate în receptori de tipul CD14 şi FcγR I, ceea ce sugerează faptul că au fost recent recrutate, spre deosebire de cele intimale care au FcγR III şi sunt mature (3). Macrofagele din sinoviala reumatoidă au o expresie bogată în molecule MHC II, mai bogată chiar decât a monocitelor sanguine ale aceluiaşi individ. De altfel, expresia moleculelor MHC de pe celulele sanguine este normală la bolnavii cu PR, dar, în culturi, monocitele provenind de la aceşti bolnavi au o capacitate sporită de a sintetiza IL-1, prostaglandine şi leucotriene, comparativ cu cele provenite de la indivizi sănătoşi (19).

Există studii care au arătat că gradul de infiltrare celulară cu macrofage are valoare prognostică, deoarece s-a evidenţiat că la bolnavii la care infiltrarea cu macrofage este masivă şi precoce, evoluţia este severă, cu apariţia rapidă a eroziunilor osoase, acest lucru putând atrage atenţia asupra necesităţii unor tratamente agresive instituite precoce (13-15, 20).

Deşi mult mai puţin prezente la nivel intimal în etapa infiltrativ-proliferativă, **sinoviocitele de tip B**, fibroblast-like, nu constituie un component celular de neglijat. Din multe puncte de vedere, fibroblaştii sinoviali se aseamănă cu cei din alte organe (piele, plămân). Există însă unele caracteristici în PR care justifică ideea unei apartenenţe la o populaţie deosebită: o mare capacitate de a exprima VCAM-1 şi DAF (8). Fibroblaştii sunt celule cu o rată de multiplicare scăzută, iar modul în care se produce proliferarea lor rămâne controversat. Nu se ştie dacă cei din intimă se multiplică local sau dacă provin din fibroblaşti subintimali. Există studii care susţin ideea că proliferarea lor se produce la nivel sinovial (21), în timp ce altele nu evidenţiază markeri ai proliferării celulare la nivelul ţesutului sinovial (18). Lipsa proliferării locale este susţinută şi de absenţa modificărilor mitotice la nivelul sinoviocitelor fibroblast-like. Este posibil totuşi ca factorul de creştere derivat din plachete (PDGF), TNF-α şi IL-1 produse de diferite celule, combinate cu produşii de degradare ai acidului arahidonic să contribuie la proliferarea acestor celule (22).

Intima nu conţine de obicei limfocite.

Regiunea subintimală suferă şi ea modificări în sensul unei infiltrări masive cu celule mononucleate: limfocite T, B, plasmocite, macrofage (fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 4.
Sinovită infiltrativ-proliferativă: infiltrat masiv cu limfocite în subintimă, atât difuz, cât şi cu tendinţă de organizare în foliculi, situat predominant perivascular, număr mare de vase sanguine (HE20x)

În zona subintimală pot fi identificate 3 arii: o arie bogată în plasmocite, o arie bogată în limfocite (fără o activitate metabolică intensă, dar care cuprinde celule ce au pe suprafaţa lor HLA-DR sau VLA-1, ceea ce sugerează o activare prealabilă) şi o arie numită de „tranziţie" (1). Aceasta din urmă conţine mulţi blaşti şi reprezintă un amestec de limfocite, plamocite, macrofage şi celule dendritice. Pot fi evidenţiate şi celule gigante multinucleate, rezultate din coalescenţa macrofagelor, situate în leziunile granuloma-like. Sunt prezente şi macrofage încărcate cu hemosiderină, ceea ce traduce existenţa unor hemoragii microscopice.

Infiltrarea limfocitară apare pe de o parte datorită recrutării din circulaţie prin intermediul moleculelor de adeziune şi pe de altă parte prin proliferare locală (23). Limfocitele se organizează în agregate similare foliculilor din ganglionii limfatici sau plăcilor Peyer (fig. 5). La un număr însemnat de pacienţi, agregatele limfocitare prezintă toate caracteristicile foliculilor limfatici secundari, inclusiv o reacţie de centri germinativi, cu proliferarea limfocitelor B, grupate în jurul unei reţele de celule dendritice foliculare (24).

Foliculii limfatici primari sunt absenţi (25). Spre deosebire de ganglionii limfatici unde limfocitele supresoare/citotoxice sunt amestecate cu limfocite CD4+ şi celule prezentatoare de antigen, în PR, limfocitele CD8+ sunt în

Scanned with OKEN Scanner

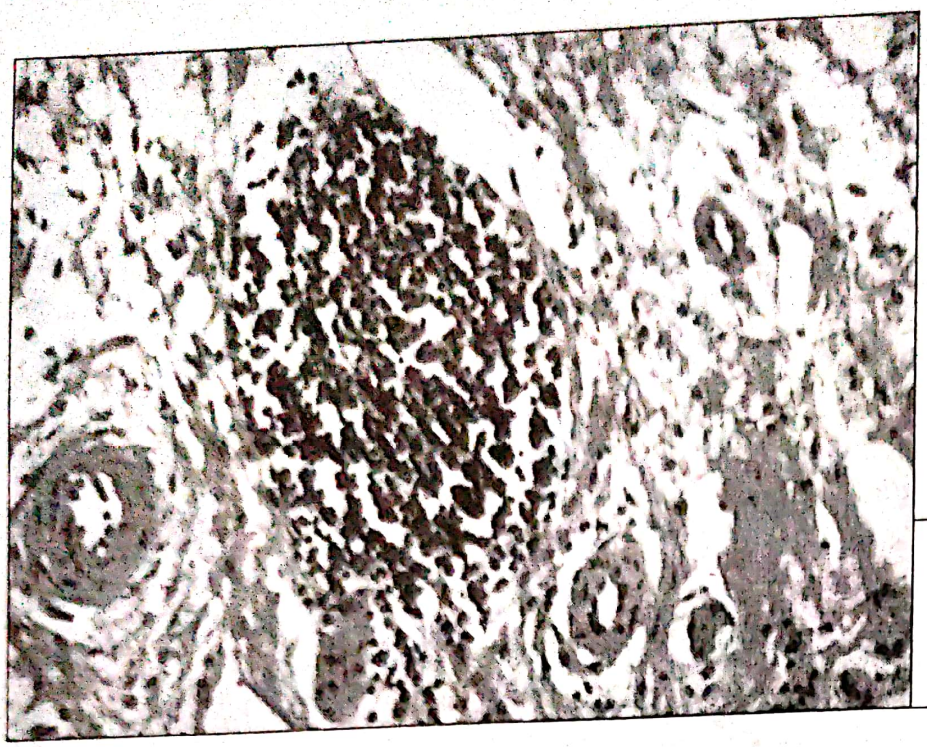


Fig.5
Limfocite organizate într-un folicul (HE20x)

număr mic şi izolate la periferia foliculului (26). Acest fapt a născut supoziţia că răspunsul imun se desfăşoară în această zonă, iar sărăcia de celule supresoare determină o hiperreactivitate locală a limfocitelor B, ceea ce explică abundenţa de plasmocite şi cantitatea mare de Ac produsă în sinovială, precum şi abundenţa de limfocite CD4+ (27).

La 10-20% dintre cazuri, se formează granuloame cu caractere histologice similare nodulilor reumatoizi (28).

Limfocitele T reprezintă 30-50% din celulele sinoviale. Limfocitele dominante sunt limfocitele Th, celule CD4+, raportul CD4/CD8 crescând de la 4/1 la 14/1 (mult mai mare decât în sângele periferic) (29). Ele exprimă receptori ca CD45RO sau VLA-1, ceea ce atestă o activare antigenică prealabilă, modificări ce sunt nespecifice. Infiltrarea cu limfocite T se exprimă prin agregate de sute de celule situate perivascular.

În PR, expresia scăzută a subsetului de celule T CD4+, care produc IL-10, poate fi responsabilă de predominenţa fenotipului Th1 faţă de Th2 la nivelul sinovialei inflamate şi în sângele periferic (26, 30). Scăderea acestui tip de celule T poate produce scăderea toleranţei limfocitelor T şi exacerbarea inflamaţiei.

La unii bolnavi, întreaga regiune subintimală este formată din agregate limfocitare, în timp ce la alţii există doar grupări izolate de limfocite. Pe de altă parte, limfocitele infiltrează difuz zona subintimală pe o lungime de 1-2 mm, fără nici o organizare (27).

O altă zonă de elecţie a infiltratelor limfocitare este cea perivasculară (fig. 6).

Scanned with OKEN Scanner

Interesant este faptul că în lichidul sinovial numărul limfocitelor CD4+ şi CD8+ este aproximativ egal, în contrast cu predominanţa limfocitelor CD4+ din subsinovială (31).

E posibil ca existenţa unei concentraţii crescute de IL-6 în lichidul sinovial, citokină care favorizează expansiunea locală a populaţiei CD8+, să explice acest lucru (32).

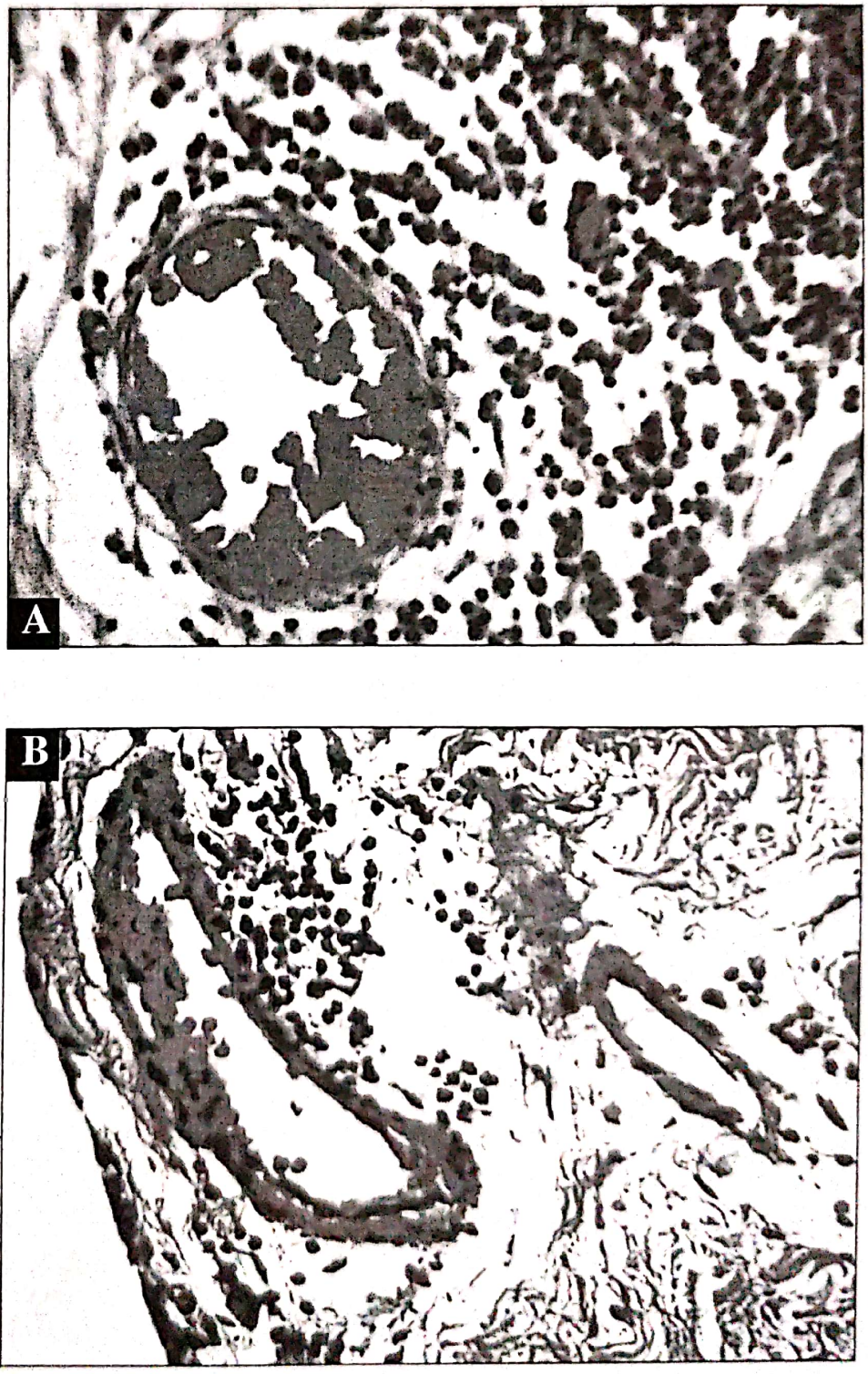


Fig. 6
Sinovită infiltrativă: localizarea perivasculară a infiltratelor limfocitare (HE40x)

Scanned with OKEN Scanner

Infiltrarea masivă cu limfocite T are menirea de a atrage atenţia asupra rolului important pe care aceste celule îl joacă în patogenia bolii, sugerând un mecanism imun de tip celular (33).

În ciuda acestei observaţii, trebuie să ţinem cont de faptul că sinoviala are totuşi posibilităţi limitate de a răspunde în faţa unei agresiuni, indiferent de natura acesteia şi că astfel de modificări apar şi în situaţii care cu certitudine nu sunt mediate de limfocitele T, cum ar fi artrita gutoasă.

Limfocitele B reprezintă o fracţiune relativ mică din celulele sinoviale, între 1-5%, dar contribuie semnificativ la procesul de inflamaţie prin producţia locală de anticorpi. Plasmocitele infiltrează, de asemenea, subintima la majoritatea bolnavilor. Unele secretă factori reumatoizi şi anticorpi anticolagen de tip II.

Plasmocitele infiltrează întreaga subsinovială, dar tind să ocupe îndeosebi aria de tranziţie şi cea adiacentă acesteia care se numeşte, de altfel, arie bogată în plasmocite. Limfocitele B sunt localizate în centrul foliculilor, iar plasmocitele şi macrofagele în afara acestuia. Acest lucru sugerează că plasmocitele (sursa de Ig) migrează din centrii germinativi după diferenţiere.

Limfocitele B din PR au unele caractere care le deosebesc de alte limfocite B, cum ar fi expresia crescută pe suprafaţă a CD5, care se întâlneşte pe limfocite şi în alte boli autoimune şi este asociat cu producţia de autoanticorpi (34). Celulele CD4+ din sinoviala reumatoidă sunt în legătură intimă cu limfocitele B şi cu celule HLA-DR pozitive care seamănă morfologic cu celulele interdigitale din ganglionii limfatici.

Un aspect surprinzător al sinovitei reumatoide este sărăcia în **neutrofile**, mai ales comparativ cu lichidul sinovial. Ele au o compartimentare foarte clară în PR: sunt rare la nivelul ţesutului sinovial, dar domină în lichidul sinovial.

Deşi PMN pot infiltra discret sinoviala în stadiul precoce, sunt rare în faza cronică a inflamaţiei sau chiar în puseele de acutizare (1). Provin din torentul sanguin, de unde migrează, ca şi monocitele, în ţesutul subsinovial. Ele aderă de endoteliu la nivelul venulei postcapilare, sub influenţa unui număr mare de activatori care sunt prezenţi în cantitate abundentă în lichidul sinovial (35). Mulţi dintre aceşti activatori sunt secretaţi de celulele sinoviale. Cei mai importanţi factori chemotactici pentru neutrofile sunt: TGF-β, IL-8, C5a, LTB4. PMN nu rămân însă la acest nivel.

Deşi neutrofilele nu par a avea un rol important la nivel sinovial, prezenţa lor în lichidul sinovial este responsabilă în mare măsură de lezarea cartilajului (36). După ingestia complexelor imune, PMN eliberează bogatul lor conţinut enzimatic lizozomal (mieloperoxidaza, colagenaza, gelatinaza), generează radicali de oxigen, sintetizează noi produşi (fibronectina, proteinaze neutre, IL-1, antagonist de receptor de IL-1) care sunt capabili să lezeze structurile

Scanned with OKEN Scanner

articulare adiacente. Depozitarea complexelor imune la nivelul suprafeţei cartilajului poate favoriza acumularea neutrofilelor şi concentrarea enzimelor litice şi a metaboliţilor de oxigen la acest nivel.

Celulele dendritice sunt celule care pot juca rolul de celule prezentatoare de Ag (CPA), deoarece au pe suprafaţa lor un număr mare de molecule MHC II. Ele sunt un tip particular de celule care nu au markeri de suprafaţă caracteristici macrofagelor şi sunt activate sub influenţa GM-CSF produs de macrofagele şi fibroblaştii sinoviali (37).

Un număr mare de celule dendritice se găsesc în lichidul sinovial al bolnavilor cu PR, unde reprezintă până la 5% din celulele mononucleate (comparativ cu 1% în sângele periferic (38, 39). Ele apar şi în alte reumatisme inflamatorii, dar nu ating niciodată un număr atât de mare ca în PR (24).

În sinovială se găsesc predominant lângă agregatele limfocitare şi venulele postcapilare, unde joacă rolul de CPA extrem de active. Pe suprafaţa lor se găsesc molecule co-stimulatoare CD80 şi CD86, necesare pentru cooperarea cu limfocitele în declanşarea răspunsului imun (40).

Mastocitele sunt prezente în număr relativ mic în sinoviala reumatoidă, dar mai mare decât în cea normală. Unele studii au arătat un număr de 10 ori mai mare de mastocite comparativ cu sinoviala normală (1). Nu se ştie dacă acest lucru este o cauză sau un efect al proceselor inflamatorii locale. Oricum, prin capacitatea lor de a secreta proteinaze, factori chemotactici sau substanţe vasoactive participă activ la procesul inflamator local. Se acumulează la nivelul eroziunilor cartilaginoase. Numărul mare al mastocitelor se corelează cu intensitatea sinovitei şi a infiltratului limfocitar. Mastocitele se găsesc şi în lichidul sinovial, unde nivelul concentraţiei de histamină este crescut. De asemenea ele prezintă un număr crescut de receptori pentru C5a. Rolul mastocitelor în procesul patogen din PR este obscur.

Următoarea fază a sinovitei reumatoide este faza ***granulomatoasă***, urmare a perpetuării reacţiei inflamatorii, a procesului proliferativ al sinoviocitelor şi a infiltrării limfoplasmocitare. Rezultatul este formarea unui ţesut de granulaţie hipertrofiat şi hipervascularizat numit ***panus sinovial***, care poate cântări de 10 ori greutatea ţesutului iniţial, cu o mare capacitate de a invada structurile de vecinătate şi îndeosebi cartilajul şi osul subcondral, la interfaţa dintre ele (fig. 7).

Panusul este un ţesut particular, celulele ce îl alcătuiesc au aspect de celule mezenchimale transformate. Studiile de microscopie electronică sugerează că e vorba de sinoviocite fibroblast-like migrate la suprafaţă, cu nuclei pleiomorfi, expresie înaltă de oncogene, cantitate mare de ARNm, care sintetizează metaloproteinaze distructive. Acestea sunt principalele responsabile de leziunile cartilaginoase şi osoase (3, 41). Fibroblaştii capătă o capacitate sporită de a sintetiza citokine, factori de creştere sau metaloproteinaze. În culturi celulare, fibroblaştii din sinoviala reumatoidă pierd inhibiţia de contact, proliferează aberant şi exprimă numeroase oncogene

Scanned with OKEN Scanner

(c-myc, c-fos) caracteristice celulelor cu o rată mare de diviziune, care au scăpat mecanismelor normale de reglare a creşterii celulare (21). Astfel s-a născut ideea că PR poate fi privită ca o ***tumoră invazivă, localizată, de origine mezenchimală*** (42).

Acest lucru explică hiperplazia şi proprietăţile invazive ale panusului. Mai mult, în prezenţa unor fragmente de ţesut cartilaginos, fibroblaştii au invadat ţesutul şi au început să producă spontan proteaze (22). Fibroblaştii din alte ţesuturi sau din grupele de control nu au un astfel de comportament.

Panusul articular mai conţine un tip particular de celule, numite ***panocite***, cu caracteristici distincte (43). Ele sunt celule mai primitive, cu rol esenţial în degradarea agresivă a matricei extracelulare cartilaginoase şi distrugerea osului. Au o morfologie romboidă, cu o expresie crescută de VCAM-1 constitutivă, colagenază şi sintetază NO-inductibilă (ceea ce nu există la sinoviocitele fibroblast-like). Se deosebesc de acestea printr-un răspuns proliferativ intens la TGF-β. Toate datele legate de fenotipul acestor celule nu permit o concluzie certă legată de originea lor. Ele exprimă CD44, dar nu şi markerul celulelor hematopoetice CD34. Astfel, nu se ştie dacă sunt derivate din condrocite, sinoviocite fibroblast-like sau sunt o linie separată de celule.

În profunzimea panusului se găsesc şi celule care la microscopia electronică au aspect macrofag-like. O dată cu dezvoltarea vascularizaţiei, şi alte tipuri de celule invadează panusul. Celule multinucleate, cu fenotip complet de osteoclaste, au fost identificate la interfaţa panus-os, în lacunele de rezorbţie osoasă, ele având un rol major în procesul de rezorbţie osoasă (44).

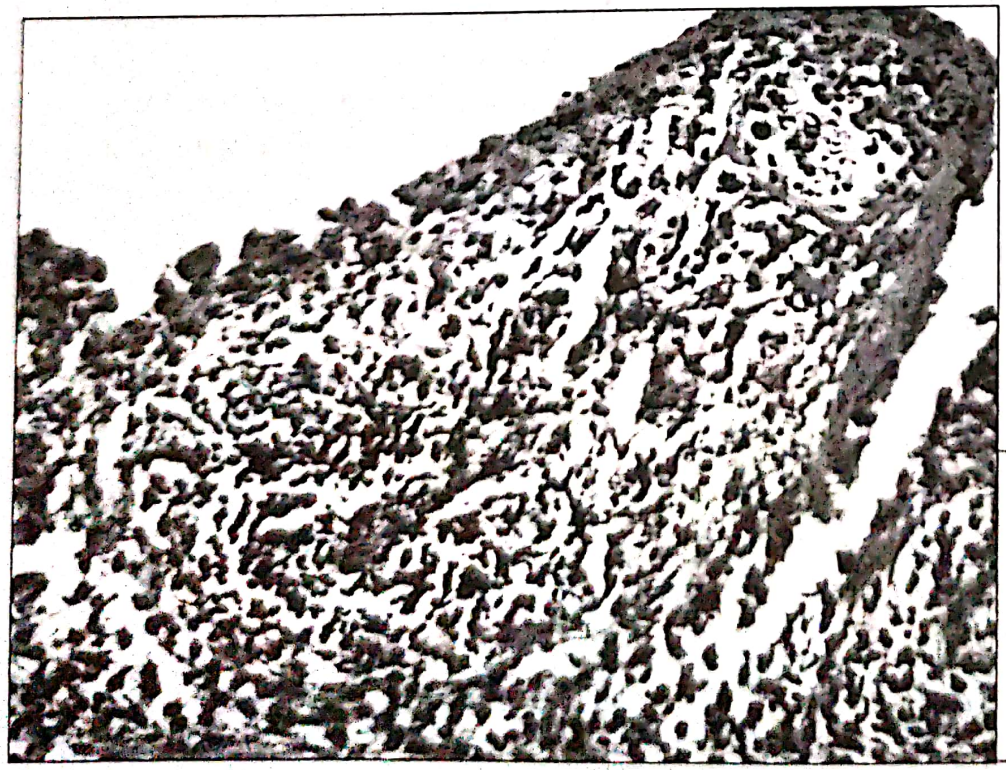


Fig. 7
Panusul articular: ţesut de granulaţie, hipertrofie viloasă, neovascularizaţie, depozite de fibrină (HE20x)

Scanned with OKEN Scanner

O altă caracteristică a PR care o distinge de alte artropatii inflamatorii este capacitatea sa de a deveni extrem de invazivă la interfaţa os-cartilaj (locul de dezvoltare a panusului, care este responsabil de eroziunile marginale observate). Interesant este faptul că există variaţii histopatologice ale aspectului joncţiunii cartilaj-panus între diferite articulaţii. Panusul invaziv este mai frecvent găsit la articulaţiile metatarsofalangiene comparativ cu şoldul sau genunchiul, la care o zonă de fibroblaşti pare a separa panusul de cartilaj. Acest aspect ar putea explica faptul că la nivelul articulaţiilor mici se găsesc mai frecvent eroziuni, în timp ce la genunchi sau la şold apare mai frecvent îngustarea spaţiului articular, fără eroziuni (45).

Hipertrofia sinovială are un caracter vilos. Extremităţile distale ale vililor se pot necroza, aportul sanguin fiind neconcordant cu gradul proliferărilor celulare.

În timp, panusul se transformă într-un ţesut fibros numit panus inactiv.

La aceste modificări se adaugă încă un element foarte important, procesul de ***angiogeneză***. Sub influenţa a numeroşi factori: VEGF (vascular endotelial growth-factor), TNF-α, IL-1, IL-8, cu proprietăţi mitogene faţă de celula endotelială, dezvoltarea noilor capilare sanguine este stimulată (46). Ele vor invada matricea extracelulară asigurând vascularizaţia infiltratelor celulare nou apărute. Acest lucru adaugă sinovitei reumatoide încă un caracter de proliferare de tip tumoral.

Activarea endoteliului vascular de către citokine induce apariţia pe suprafaţa acestuia a unor molecule de adeziune, care, împreună cu chemokinele, permit recrutarea unui număr mare de celule. Astfel, mediul citokinic din articulaţii induce sinteza moleculelor de adeziune, independent de Ag şi este responsabil pentru infiltrarea celulară cu mononucleare (9). Venulele specializate cu epiteliu înalt, cilindric, asemănătoare cu „high endothelial venules" de la nivelul ganglionilor limfatici, constituie teritoriul implicat în influxul de celule mononucleare în sinovială.

3. Afectarea osului

Eroziunile marginale ale osului subcondral la interfaţa os-cartilaj, osteopenia juxtaarticulară, osteoporoza difuză sunt unele dintre cele mai importante modificări structurale din PR, cu impact sever asupra deficitului funcţional ce ameninţă stadiile avansate ale bolii.

4. Afectarea cartilajului

Încă din stadiile precoce ale PR, cartilajul este acoperit de un strat celular format din celule fibroblast-like, care pot reprezenta progenitorii panusului matur, agresiv (41). Se formează agregate de celule mezenchimale agresive,

Scanned with OKEN Scanner

macrofag-like şi fibroblast-like care încep să penetreze matricea cartilajului la distanţă de vasele sanguine (47). Există, de asemenea, focare celulare, adevărate „microabcese" de PMN, mastocite, celule dendritice, precum şi mici vase înconjurate de infiltrate celulare care penetrează profund în cartilaj. Focarele de celule macrofag-like sau fibroblast-like sunt de 5 ori mai numeroase.

În regiunea subcondrală a cartilajului există celule gigante multinucleate care formează un front eroziv. La acest nivel s-au observat atât osteoclaste cât şi celule gigante numite condroclaste (care conţin fosfatază acidă), cu capacitatea de a degrada osul şi cartilajul.

5. Afectări extra-articulare

Pe lângă modificările distincte de la nivel articular, PR se caracterizează printr-o afectare sistemică, ce se poate exprima în aproape toate ţesuturile şi organele.

În ciuda răspândirii în organism şi a diversităţii expresiei clinice, din punct de vedere histologic, modificările extra-articulare din PR sunt nespecifice.

Nodulii reumatoizi, situaţi subcutanat sau în diverse organe (pleură, plămân, cord, scleră, rinichi, corzi vocale) reprezintă cea mai frecventă manifestare extra-articulară. Din punct de vedere histologic, nodulii reumatoizi sunt centraţi de o arteriolă şi cuprind o zonă centrală de necroză, ce conţine resturi celulare, fibre de colagen şi reticulină, înconjurată de o „coroană" de fibroblaste distribuite în palisadă (5). La periferie se găseşte o zonă bogată în limfocite. Ocazional pot fi observate şi celule gigante, multinucleate.

Vasculita reumatoidă poate interesa orice teritoriu. Histologic este o panarterită, în infiltratul inflamator domină mononuclearele, iar necroza fibrinoidă se întâlneşte în leziunile active (48). Vasculita cutanată interesează vasele mici şi are caracter de vasculită de hipersensibilizare, manifestându-se clinic prin purpură palpabilă, livedo reticularis sau ulceraţii. Uneori poate îmbrăca aspectul de vasculită necrotizantă ce afectează vasele medii şi mici.

Nici la nivelul ganglionilor limfatici nu apar modificări caracteristice, deşi adenopatia este întâlnită clinic la aproximativ 15% dintre cazuri. La analiza histologică s-au evidenţiat aspecte nespecifice precum: îngroşarea capsulei şi a septurilor conjunctive, alterarea structurii foliculare, infiltrat inflamator cu limfocite (difuz, perivascular, organizat în foliculi), prezenţa fibroblaştilor.

Manifestările viscerale sunt expresia mai multor mecanisme: prezenţa infiltratelor inflamatorii, afectarea vaselor prin proces vasculitic, reacţie exsudativă la diferite niveluri (pleural, pericardic), prezenţa nodulilor reumatoizi, fibroză difuză (pulmonară şi mai rar hepatică datorită unor tratamente), amiloidoza secundară. Leziunile din PR nu au însă nimic caracteristic în nici una dintre aceste situaţii, iar frecvenţa şi severitatea lor sunt extrem de variabile.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, mijloacele actuale de analiză a structurilor histologice au permis identificarea modificărilor citologice de mare fineţe (subtipuri celulare, receptori de suprafaţă, produşi de sinteză celulară), cu implicaţii asupra înţelegerii procesului patogenic de la nivel articular şi extra-articular.

Bibliografie:

1. Firestein G. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology. London: Elsevier-Saunders, 2003:855-84.
2. Edwards J. The synovium. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. 2 ed: Mosby, 1998:5.6.1-5.6.8.
3. Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley, ed. Textbook of Rheumatology. 6 ed: Saunders Company, 2001:921-958.
4. Barland P, Novikoff A, Hamerman D. Electron microscopy of the human synovial membrane. J Cell Biol 1962;14:207-16.
5. Haynes B. Pathology. In: St. Clair W, Pitetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:110-33.
6. Danks L, Sabokbar A, Gundle R, Athanasou N. Synovial macrophage-osteoclast differentiation in inflammatory arthritis. Arthritis Rheum 2002;61:916-21.
7. Tew JG, Szakal A. Macrophages, dendritic cells and follicular dendritic cells. In: Kelley, ed. Textbook of Rheumatology. 6 ed: Saunders Company, 2001:79-93.
8. Boots A, Wimmers-Bertens A, Rijndera A. Antigen-presenting capacity of rheumatoid synovial fibroblasts. Immunology 1994;82(2):268-274.
9. Shingu M. Effect of cytokine-induced soluble ICAM-1 from human synovial cells on synovial cell-lymphocyte adhesion. Clin Exp Immunol 1994;98(1):46-51.
10. Van Dinther-Janssen AC. Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer. Implications for synovial lining cell destruction. J Rheumatol 1994;21 (11):1998-2004.
11. Lam J, Abu-Amer Y, Nelson C, Fremont D, Ross F, Teilbaum S. Tumour necrosis factor superfamily cytokines and the pathogenesis of inflammatory osteolysis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii82-3.
12. Hamann J, Wishaupt J, Van Lier R. Expression of activation antigen CD97 and its ligand CD55 in rheumatoid synovial tissue. Arthritis Rheum 1999;42:650-659.
13. Tak P, Smeets T, Daha M. Analysis of the synovial cell infiltrate in early rheumatoid synovial tissue in relation to local disease activity. Arthritis Rheum 1997;40:217-25.
14. Pettit A, Weedon H, Ahern M, et al. Association of clinical, radiological and synovial immunopathological responses to anti-rheumatic treatment in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2001;40:1243-55.
15. Kraan M, Versendaal H, Jonker M. Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. Arthritis and Rheum 1998;41:1481-8.
16. Firestein G. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. 2 ed. London: Mosby, 1998:5.13.5-6.
17. Imamura F. Monoclonal expansion of synoviocytes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998;41(11):1979-1986.
18. Lalor P, Mapp P, Hall P. Proliferative activity of cells in the synovium as demonstrated by a monoclonal antibody Ki67. Rheumatol Int 1987;7:183-191.
19. Dinarello C. The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol 2002;20:s1-13.
20. Kraan M. Immunohistological analysis of ST for differential diagnosis in early arthritis. Rheumatology 1999:1074-80.
21. Qu Z, Garcia C, Orourke L. Local proliferation of fibroblast-like synoviocytes contributes to synovial hyperplasia - Results of proliferationg cell nuclear antigen/cyclin, c-myc, and nucleolar organizer region staining. Arthritis Rheum 1994;37:212-222.
22. Tolboom T, Pieterman E, van der Laan W, et al. Invasive properties of fibroblast-like synoviocytes: correlation with growth characteristics and expression of MMP-1, MMp-3 and MMP-10. Ann Rheum Dis 2002;61:975-80.
23. Patel D, Haynes B. Leucocyte homing to synovium. In: Goronzy J, Weyand C, eds. Current directions in autoimmunity. 1 ed. New York: Karger, 2001:133-67.
24. Pettit A, Ahern M, Zehntner S, Smith M, Thomas R. Comparison of differentiaded dendritic cell infiltration of autoimmune and osteoarthritic synovial tissue. Arthritis and Rheum 2001;44:105-10.
25. Schroder A, Greiner A, Seyfert C, Berek C. Differentiation of B cells in the nonlymphoid tissue of

Scanned with OKEN Scanner

the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:221-5.
26. Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Reduced eexpression of the regulatory CD4+ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:617-27.
27. Aarvak T, Natvig J. Cell-cell interactions in synovitis. Antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2001;3:13-17.
28. Klippel J, ed. Primer on the rheumatic diseases. 12 ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001.
29. Firestein G, Yvaifler N. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? Arthritis Rheum 2002;46(2):298-308.
30. van Eden W, van der Zee R, van Kooten P, et al. Balancing the immune system: Th1 and Th2. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii25-8.
31. Ming-Fei L. Distribution of double-negatibe (CD4-CD8-,DN) T subsets in blood and synovial fluid from pacients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1999;18:227-231.
32. Ulfgren A. Detection of cytokine producing cells in the synovial membrane from pacients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1995;54:654-661.
33. Warrington K, Takemura S, Goronzy J. CD4+, CD28+ T cells in rheumatoid arthritis patients combine features of the innate and adaptive immune system. Arthritis Rheum 2001;44:13-20.
34. Benoist C, Mathis D. A revival of the B cell paradigm for rheumatoid arthritis pathogenesis. Arthritis Res 2000;2:90-4.
35. Kasama T, Kobayashi K, Yajima N. Expression of vascular endothelial growth factor by synovial fluid neutrophils in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2000;131:533-8.
36. McColl S, Paquin R, Menard C, Beaulieu A. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. J Exp Med 1992;176:593-8.
37. Ruedl C, Koebel P, Bachmann M, Hess M, Karjalainen K. Anatomical origin of dendritic cells determines their life span in peripheral lymph nodes. The Journal of Immunology 2000;165:4910-16.
38. Santiago-Schwarz F, Anand P, Liu S, Carsons S. Dendritic cells in rheumatoid arthritis: progenitor cells and soluble factors contained in RA synovial fluid yield a subset of myeloid DCs that preferentially activate Th1 inflammatory-type responses. The Journal of Immunology 2001;167:1758-68.
39. Quaratino S, Duddy L, Londei M. Fully competent dendritic cells as inducers of T cell anergy in autoimmunity. Proc Natl Acad Sci 2000;97:10911-16.
40. Robertson S, Young S, Viner N, Bacon P. Enhanced co-stimulatory ability of synovial fluid accessory cells in rheumatoid arthritis. British Journal of Rheumatology 1997;36:413-419.
41. Gay S, Kuchen S, Gay R, Neidhart M. Cartilage destruction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii87.
42. Gravallese E. Bone destruction in arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii84-6.
43. Zvaifler N, Firestein G. Pannus and pannocytes. Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:783-9.
44. Yano K, Nakagawa N, Yasuda H, Tsuda E, Higashio K. Synovial cells from a patient with rheumatoid arthritis produce osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin: reciprocal regulation of the production by inflammatory cytokines and basic fibroblast growth factor. J Bone Miner Metab 2001;19:365-72.
45. McQueen F, Benton N, Crabbe J, et al. What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. Ann Rheum Dis 2001;60:859-68.
46. Schriber L, Jackson C. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology: Mosby, 1998:5.12.1-5.12.4.
47. Muller-Ladner U, Gay S. MMPs and rheumatoid synovial fibroblast: Siamese twins in joint destruction? Ann Rheum Dis 2002;61:957-9.
48. Vollertsen R, Conn D. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1990;16:445-61.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL IV

PATOGENIA POLIARTRITEI REUMATOIDE

Patogenia PR nu este cunoscută. În esenţă, se consideră că PR este determinată de un răspuns imun aberant favorizat de un factor de mediu, apărut la un individ cu o predispoziţie genetică, care conduce la o inflamaţie sinovială cronică, progresivă şi, în final, la distrucţia articulaţiei.

Aşa cum s-a arătat, factorii etiologici favorizanţi (genetici, infecţioşi, autoimuni), deşi au adus date importante, nu au reuşit să aducă argumente suficiente în desluşirea cauzelor care produc boala.

În patogenia PR este greu de identificat o succesiune riguroasă a evenimentelor, deoarece celulele şi sistemele biologice implicate acţionează complex, simultan şi se desfăşoară atât în structura sinovialei cât şi în cavitatea articulară. Mai mult, nu se poate face o distincţie netă între mecanismele patogenice şi aspectele anatomo-patologice, acestea din urmă fiind oglinda fidelă a modificărilor imuno-patogenice.

1. IMUNITATEA CELULARĂ

În mod clasic, s-a considerat că alterarea răspunsului imun de tip umoral stă la baza procesului patogenic ce caracterizează PR, teorie susţinută de prezenţa factorilor reumatoizi (FR), implicarea limfocitelor B şi activarea complementului ce apar în această boală. Cum însă în intimitatea acestui proces există încă multe necunoscute şi cum multe dintre componentele sistemului imun s-au dovedit a fi implicate în patogenia acestei boli, în ultimii 30 de ani s-a impus o reevaluare a acestei concepţii.

Ipoteza rolului imunităţii celulare şi implicarea limfocitelor T au căpătat tot mai multă consistenţă, deşi iniţial au fost susţinute de dovezi cu un pronunţat caracter circumstanţial: posibila implicare a unor Ag ce pot genera un răspuns imun celular, similitudinea cu artritele induse experimental în care mecanismul celular este indiscutabil, relativa eficienţă a unor metode terapeutice (drenajul

ductului toracic, leucofereza, administrarea de ciclosporină etc.), predominanţa limfocitelor T în infiltratul inflamator reumatoid (1).

Ca şi în cazul răspunsului imun umoral, atenţia a fost mai întâi îndreptată spre posibilile ţinte antigenice. S-au luat în considerare autoAg (colagen de tip II, proteoglicani, antigene condrocitare, proteina de şoc termic, Ig) precum şi Ag străine organismului (bacterii, virusuri, superantigene). Deşi nici unul dintre tipurile de Ag incriminate nu are o implicare clară în patogenia bolii, fiecăruia în parte i s-a descris un mod particular prin care poate participa în imunitatea de tip celular.

Colagenul de tip II poate determina o artrită experimentală care a fost intens studiată, în care rolul limfocitelor T specifice este cert (2). Multe dintre artritele induse experimental prezintă similitudini cu modificările histologice din sinoviala reumatoidă. Metode ca depleţia limfocitelor T, vaccinarea împotriva limfocitelor T, inducerea toleranţei prin administrarea orală de colagen II pot inhiba apariţia bolii la animale. În studiile clinice, la pacienţi cu PR, aceste metode nu s-au dovedit însă a fi eficiente. Celule T colagen-specifice s-au găsit numai la o minoritate de pacienţi.

Proteoglicanii ca autoAg se anunţă nişte candidaţi mai promiţători în patogenia spondilitei anichilozante decât în cea a PR. Ag condrocitare au fost şi ele suspectate pentru că inflamaţia se stinge după îndepărtarea cartilajului, în timp ce sinovectomia determină doar răspunsuri temporare.

Mijloacele terapeutice ca drenajul ductului toracic (la modă în anii '70) sau leucofereza s-au însoţit de scurte ameliorări ale bolii. Iradierea limfatică totală este o metodă foarte eficientă de a suprima activitatea limfocitelor T. Ea a adus unele ameliorări clinice, dar pe perioade scurte. Utilizarea ciclosporinei, imunosupresor potent ce acţionează asupra limfocitelor Th şi care este capabil să suprime rejetul de grefă, s-a dovedit eficientă numai la un număr mic de pacienţi cu PR. Mijloace şi mai moderne, Ac monoclonali anti-CD4, CD5, CD52, au dus la răspunsuri terapeutice modeste şi tranzitorii, chiar administrate în stadii precoce, în ciuda limfopeniei şi imunosupresiei severe şi prelungite. De menţionat că aceste tratamente anti-limfocit T pot preveni unele forme de artrită indusă experimental, T-dependentă. Totuşi, dacă tratamentul este început după debutul clinic al bolii, rezultatele sunt mai modeste.

Celulele prezentatoare de Ag (CPA)

Sinoviala reumatoidă este bogată în CPA „profesioniste", dintre care cele mai importante sunt celulele dendritice şi macrofagele, ele fiind răspunzătoare de pozitivitatea pentru HLA-DR care caracterizează imunohistochimic această structură histologică (3).

Scanned with OKEN Scanner

Chiar dacă Ag continuă să rămână necunoscut, evenimentele ce urmează iniţierii răspunsului imun, chiar dacă incomplet elucidate, au început să fie mai bine înţelese. Astfel, un prim pas implică prezentarea anormală de către CPA a unor autoAg şi activarea celulelor T autoreactive. Interacţiunea dintre CPA şi celula T este esenţială pentru iniţierea şi amplificarea răspunsului imun dependent de celula T cu rol important în procesul inflamator cronic din sinoviala reumatoidă.

Este cunoscut că activarea iniţială a celulei T este dependentă de activare TCR-dependentă precum şi de semnalizare co-stimulatoare prin perechi receptor-ligand (CD28-CD80/86, CD40L-CD40) (fig.1) (4, 5). Deşi natura Ag este încă obscură, baza moleculară a interacţiunii CPA-celulă T începe astfel să fie descifrată şi blocarea acestei căi de semnalizare intercelulară oferă o abordare terapeutică specifică şi modernă în tratamentul PR.

Limfocitele T sinoviale

Odată declanşat, răspunsul imun scapă mecanismelor normale de supresie, devenind excesiv şi conducând la inflamaţie.

Următorul moment important în derularea lanţului patogenic al bolii este **activarea limfocitului T.** Această activare este urmată de recrutarea crescută a celulelor T, de activarea şi proliferarea lor (expansiune clonală). După contactul cu Ag, activarea limfocitelor T este amplificată de excesul de molecule co-stimulatorii prezente în sinovială (fig.1). Astfel de molecule sunt CD28, CD40L, a căror expresie este crescută pe limfocitele T din sinoviala reumatoidă (7, 8). CPA prezintă la rândul lor o expresie crescută a liganzilor corespunzători acestor molecule (CD80, CD86, respectiv CD40). CD40L

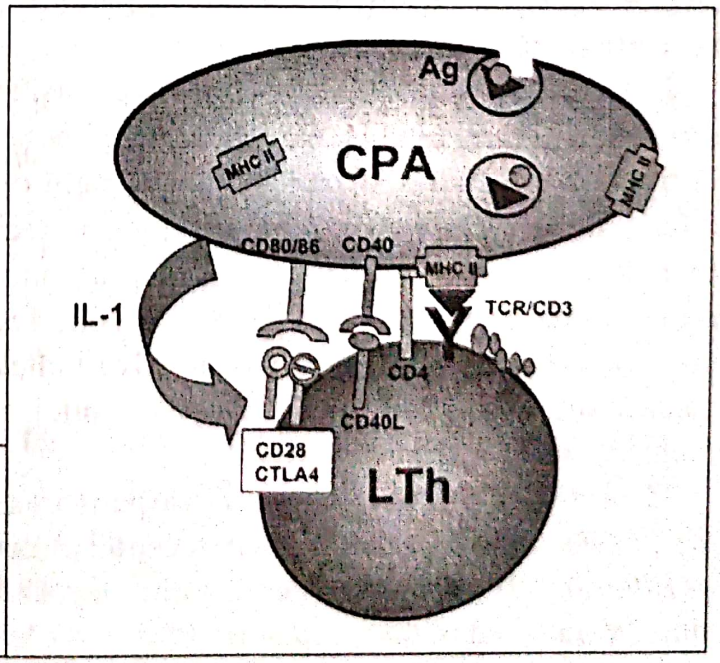


Fig. 1.
Interacţiunea CPA – limfocit T şi rolul moleculelor co-stimulatoare în activarea limfocitului T

acţionează sinergic cu IL-1 în producerea citokinelor (stimulează sinoviocitele ce au pe suprafaţă CD40 să producă GM-CSF) (4, 6, 7).

Spre deosebire de limfocitele cu memorie şi cele efectoare care necesită pentru activare numai stimularea TCR-dependentă, limfocitele native au nevoie pentru o activare completă de ambele căi de stimulare. Moleculele costimulatorii sunt exprimate variabil la nivelul sinovialei reumatoide. Oricum, prezenţa moleculelor costimulatorii la nivelul CPA din sinoviala reumatoidă caracterizează starea de maturare celulară obligatorie pentru îndeplinirea funcţiilor celulare caracteristice (8).

Activarea iniţială a celulei T prin căile descrise (activare TCR-dependentă, semnalizare costimulatorie CD28-CD80/86) duce la creşterea expresiei CD40-L pe celula T (5). Prin intermediul căii de semnalizare CD40L-CD40 celula T activată emite atât semnale de diferenţiere cât şi de activare a celulei dendritice, cu creşterea expresiei de suprafaţă a HLA-DR şi a capacităţii de prezentare a Ag.

În plus, limfocitele sinoviale au pe suprafaţă molecule de adeziune (VLA, LFA), ceea ce contribuie la localizarea şi persistenţa procesului inflamator la nivel sinovial (9).

Există încă controverse cu privire la locul unde are loc activarea limfocitelor, în periferie sau la nivelul sinovialei, de unde pe căi limfatice pot ajunge în sângele periferic. Probabil că activarea limfocitelor T nu se face doar în sinovială, iar motivul pentru care acestea intră şi rămân la acest nivel este tocmai prezenţa moleculelor de adeziune (10). Limfocitele T sinoviale mai prezintă şi markeri de activare de tip HLA-DR, receptori de transferină, adică fenotipul care este preferenţial recrutat din sângele periferic, cu ajutorul endoteliului activat din sinoviala reumatoidă şi care nu reflectă o activare intraarticulară a limfocitelor (11).

În ţesutul subsinovial există o mare diversitate de celule, dar limfocitele T sunt celulele care domină, ele reprezentând peste jumătate din totalul celulelor, în timp ce limfocitele B reprezintă mai puţin de 5% (12). Ele sunt distribuite diferit, de la agregate limfoide discrete, la teci perivasculare şi structuri ce seamănă cu ganglionul limfatic. În plus, modificările histopatologice se aseamănă cu cele dintr-o reacţie clasică de hipersensibilitate tardivă, macrofage sau celulele dendritice HLA-DR pozitive (adică principalele CPA) venind în contact strâns cu limfocite T CD4+. De altfel, între limfocitele T, cele CD4+ domină, îndeosebi perivascular (1).

Cum Ag care poate genera un răspuns imun celular rămâne necunoscut, alt element avut în vedere a fost **receptorul celulei T (TCR).** Nici studierea repertoriului TCR al limfocitelor T din sângele periferic, sinovială sau lichidul sinovial nu a adus date concludente.

Scanned with OKEN Scanner

Pe limfocitele T din sângele periferic nu există nici un tip specific de TCR (13). Majoritatea exprimă un heterodimer αβ. Studiile pe celulele de la nivel sinovial sunt însă mai relevante. Limfocitele T infiltrante CD4+ (de tip helper) sunt celule care prezintă porţiunea variabilă a TCR mai ales de tip Vβ17, Vβ3 şi Vβ14 (14). Interesant este faptul că aceste variante de TCR au similitudini structurale şi sunt susceptibile de a fi activate de superAg. Acest lucru susţine ipoteza că celule T specifice pot fi activate de superAg bacteriene sau mycoplasmatice, conducând la expansiune oligoclonală şi producţie de citokine. Problema rămâne deschisă, fiind necesare mai multe studii. Reamintim că superAg au proprietatea de a activa unul din 10 limfocite spre deosebire de activarea antigenică clasică, cu participarea macrofagică, proces în care este angajat un limfocit din 10.000.

Totodată, celula T (CD4+) activată trimite pe calea moleculelor co-stimulatoare CD40L/CD40 semnale şi pentru limfocitele B care vor fi activate, vor prolifera, secretând factori reumatoizi (FR), cu rol în autoîntreţinerea răspunsului inflamator (15).

În „zonele de tranziţie", unde heterogenitatea celulară este şi mai mare, studiile ultrastructurale au evidenţiat existenţa contactelor directe între CPA şi celulele blastic-like (16). Astfel, deşi Ag rămâne necunoscut, acest contact reflectă activarea limfocitelor Th.

Urmările infiltrării sinoviale iniţiale cu limfocite T activate sunt multiple şi se manifestă îndeosebi pe comportamentul celulelor vecine (17):

- activează **CPA** şi favorizează perpetuarea răspunsului imun;
- favorizează activarea şi proliferarea **celulelor sinoviale şi endoteliale**;
- favorizează recrutarea din circulaţie şi activarea **celulelor adiţionale proinflamatorii**;
- stimulează producţia de citokine, a **sinoviocitelor de tip A (macrofag like)** şi **B (fibroblast-like)**;
- cresc producţia de autoAc ca urmare a activării **limfocitelor B**, celule care infiltrează sinoviala într-un moment mai tardiv;
- în mod paradoxal însă, **citokinele T-specifice** sunt detectate într-o cantitate mult mai mică decât IL-1 şi TNF-α de origine macrofagică sau fibroblastică (18);
- induc o activare de tip **Th1** (IFNγ, TNF-α, IL-2, IL-17) cu anumite caracteristici (19). Astfel, s-au observat expresii scăzute pentru IFNγ şi IL-2 în sinoviala reumatoidă, iar citokina proinflamatoare T-dependentă dominantă la acest nivel este IL-17, implicată în menţinerea inflamaţiei şi distrucţia cartilajului articular (20);

Scanned with OKEN Scanner

- inhibă activarea de tip **Th2** (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) cu acţiune antagonică, antiinflamatoare (21);
- activează **osteoclastele** şi favorizează astfel eroziunile osoase (prin intermediul RANKL) (22);
- prin contact direct intercelular favorizează producţia de matrix-matalo-proteinaze (MMP) de către condrocite, participând la distrugerea cartilajului.

Aşadar, spre deosebire de concepţia tradiţională care considera că intervenţia celulei T CD4+ e importantă numai în inducerea unor reacţii antigen-specifice, s-a demonstrat că în PR, celula T are o participare majoră, dependentă şi independentă de Ag, în toate etapele procesului patogenic.

Astfel, limfocitele T CD4+ sunt considerate a avea rolul cheie în patogenia bolii, în iniţierea şi perpetuarea sinovitei reumatoide, precum şi în distrucţiile tisulare caracteristice bolii.

Limfocitele T din sângele periferic

În sângele pacienţilor cu PR s-a observat o creştere moderată a numărului de limfocite T CD4+, asociată cu o scădere a numărului celor citotoxice CD8+ (creşterea raportului CD4/CD8) (23). Studierea markerilor de activare a arătat că acestea se află într-o stare de activare parţială. Studierea fenotipului de suprafaţă al limfocitelor T circulante arată prezenţa HLA-DR, VLA-4 (care joacă un rol important în recrutarea la nivel sinovial prin interacţiunea cu contrareceptorul VCAM-1 de pe celula endotelială). CD4+ este mai puţin exprimat pe suprafaţa celulelor T din sângele periferic al pacienţilor cu PR, faţă de cei sănătoşi (19, 24). Alţi markeri de activare nu au o expresie crescută (molecule co-stimulatoare CD80 şi CD86, VLA-1). Receptorul solubil de IL-2 se găseşte pe suprafaţa limfocitelor T din sângele periferic şi lichidul sinovial şi nivelul său pare să fie corelat cu gradul de activitate al bolii. Limfocitele T periferice ale pacienţilor cu PR au o producţie scăzută de IL-2.

În 1981, s-a observat că limfocitele B infectate cu EBV erau supresate inadecvat de limfocitele pacienţilor cu PR, legat de un defect în funcţia limfocitelor T supresoare (25).

Producţia de IFN-γ este scăzută în culturile de celule sinoviale reumatoide; se presupune că acest lucru este datorat unei sensibilităţi crescute a acestor celule la PGE. Limfocitele T periferice ale pacienţilor cu PR au şi defecte de sinteză a IL-2. Indometacinul poate corecta parţial acest defect care implică tot sensibilitate crescută la PGE. Spre deosebire de indivizii sănătoşi, la pacienţii cu PR, IL-2 are efecte minime pe producţia de IFN-γ de către limfocitele periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Limfocitele din lichidul sinovial

Compoziţia celulară a lichidului sinovial din PR diferă atât de celularitatea sinovialei cât şi de cea din sângele periferic şi ea nu reflectă într-un mod ilustrativ procesele patologice ale bolii.

Chiar dacă lichidul sinovial conţine o abundenţă de limfocite T, raportul CD4+/CD8+ este invers comparativ cu cel sanguin sau de la nivel tisular, cu predominanţa limfocitelor CD8+ supresoare (24). În plus, lichidul sinovial este dominat de neutrofile, care constituie 50-70% din totalul celulelor (26). Celularitatea lichidului sinovial nu este nici pe departe o oglindă a celularităţii ţesutului sinovial.

Pe suprafaţa limfocitelor T din lichidul sinovial există unii markeri de activare (HLA-DR, VLA-1 – spre deosebire de sângele periferic), în timp ce alţii sunt absenţi (de exemplu receptorul pentru IL-2) (27). În ciuda prezenţei unora dintre markerii de activare, limfocitele T din lichidul sinovial din PR sunt deficitare din punct de vedere funcţional, comparativ cu cele din sângele periferic.

Răspunsul lor proliferativ la mitogeni este mai redus comparativ cu cel al limfocitelor T din sângele periferic. Producţia lor de citokine este de asemenea scăzută. Acest deficit funcţional al limfocitelor T ar putea fi legat de prezenţa unor inhibitori în lichidul sinovial, cum ar fi antagonistul receptorului de IL-1 (IL-1Ra), TGF-β, molecule ce pot inhiba activitatea limfocitelor T (28). Componente nespecifice, precum acidul hialuronic, au efect toxic celular şi inhibă indirect activarea limfocitelor T (1).

2. IMUNITATEA UMORALĂ

Limfocite B activate sunt prezente atât în sângele periferic cât şi în sinoviala reumatoidă. Subsetul de limfocite B care produce autoAc prezintă pe suprafaţă CD5 (29). În mod normal, aceste celule reprezintă aproximativ 20% din limfocitele B circulante. La pacienţii cu PR procentul lor creşte la 45.

Activarea limfocitelor B este de asemenea un proces complex, la care contribuie: recunoaşterea şi legarea Ag, intervenţia moleculelor co-stimulatoare (CD40L de pe limfocitul Th şi CD40 de pe limfocitul B), precum şi citokinele (fig. 2) (30, 31). Dintre acestea, IL-2 are rolul principal în activarea, proliferarea şi diferenţierea limfocitelor B (32, 33). O altă citokină care intervine în acest moment este IL-4 care stimulează maturarea, proliferarea limfocitelor B şi expresia pe suprafaţa acestora a HLA II, precum şi sinteza IL-2.

De asemenea, limfocitele B pot internaliza prin intermediul Ig membranare, complexe imune, cu procesarea şi prezentarea epitopului Ag respectiv, contribuind şi în acest fel la activarea celulei B.

Scanned with OKEN Scanner

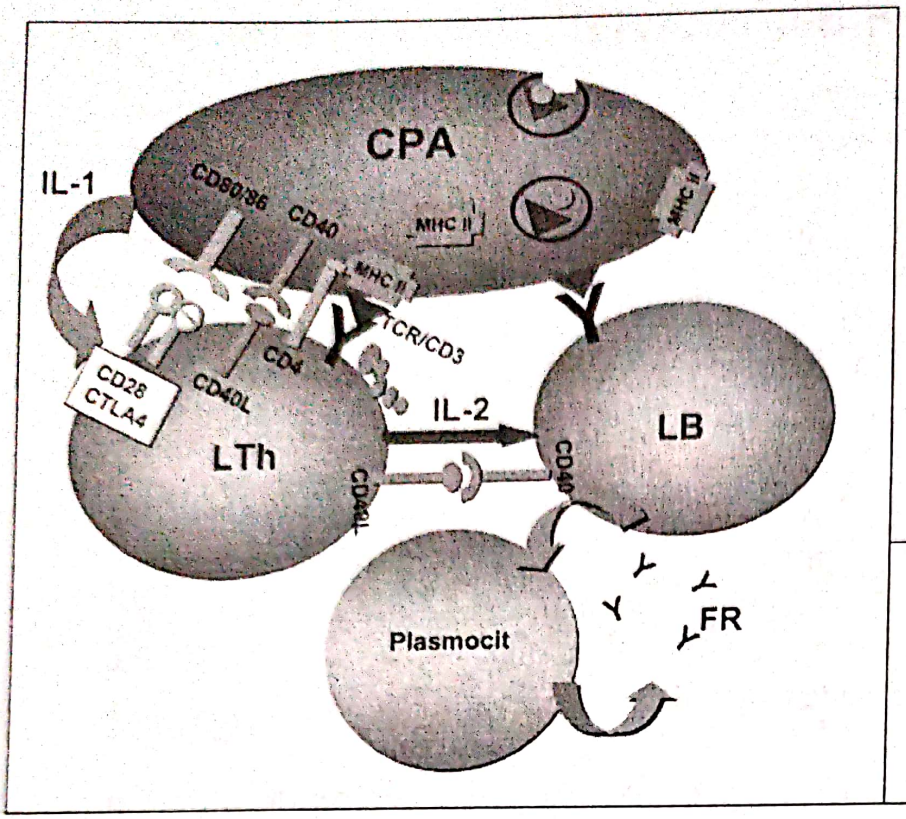


Fig. 2.
Interacţiunea dintre CPA, LT şi LB în sinoviala reumatoidă – rolul stimulării Ag-specifice şi al co-stimulării

Odată activate, limfocitele B se transformă în plasmocite şi încep să sintetizeze Ac. Dintre aceştia, FR reprezintă cel mai important element al imunităţii de tip umoral în PR. De altfel, identificarea FR a fost prima dovadă a implicării procesului de autoimunitate în PR.

Limfocitele B sunt organizate în structuri asemănătoare foliculilor limfatici.

În ciuda dovezilor asupra implicării unui proces dependent de Ag, mecanismul intim care conduce la sinteza FR în PR nu este pe deplin înţeles. Au fost luate în discuţie exacerbarea funcţiei limfocitului T şi profilul citokinic caracteristic (mai ales IL-6) (34). De asemenea, s-a arătat că în lichidul sinovial al pacienţilor cu PR există plasmocite care secretă spontan FR, producţia acestora fiind mult crescută atunci când celulele sunt cultivate în prezenţa sinoviocitelor fibroblast-like (31).

Mecanismul prin care IgG proprie îşi pierde caracterul de *self* şi devine antigenică a fost subiectul multor ipoteze (35).

- prin polimerizarea moleculei şi formarea agregatelor sau a complexelor cu Ag specifice, pot fi expuşi noi determinanţi antigenici de pe molecula de IgG, care înainte nu erau accesibili
- molecula de IgG prezintă anomalii structurale:
  - la nivelul regiunii balamalei, ceea ce îi creşte afinitatea pentru FcR de pe limfocitele B
  - la nivelul unei enzime (galactozilaza)

Scanned with OKEN Scanner

- depleţia limfocitelor T supresoare permite limfocitelor B să sintetizeze autoAc.

În PR se întâlnesc toate tipurile importante de FR (IgM, IgG, IgA şi IgE) (35). Mulţi pacienţi care au FR de tip IgE prezintă manifestări extra-articulare. De altfel, utilizarea tehnicii ELISA a pus în evidenţă prezenţa FR la peste 90% dintre pacienţi, spre deosebire de tehnicile clasice de aglutinare care evidenţiau doar FR de tip IgM şi prin care FR erau identificaţi la 75% dintre pacienţi.

Cele mai multe date înclină balanţa în favoarea ideii că FR sunt doar o consecinţă a mecanismelor patogenice ce stau la baza PR. Rolul lor a fost pus la îndoială atunci când pacienţi agammaglobulinemici au prezentat PR, ceea ce a demonstrat că limfocitele B nu sunt esenţiale în apariţia bolii.

Deşi nu există date convingătoare cu privire la implicarea directă a FR în etiologia PR, rolul lor în amplificarea şi perpetuarea procesului patologic este bine documentat (15):

- FR secretaţi de limfocitele B ale pacienţilor cu PR diferă de cei secretaţi de indivizii sănătoşi sau cu paraproteinemii, iar afinitatea lor pentru fragmentul Fc al IgG este mult mai mare;
- FR de tip IgM policlonali sunt capabili să fixeze şi să activeze complementul pe cale clasică;
- FR de tip IgG produşi în cantitate mare în sinoviala reumatoidă pot agrega în complexe largi, deoarece aceste molecule au o frecvenţă mai mare a valenţelor duble la nivelul regiunii Fc;
- tehnicile de imunofluorescenţă au arătat că în ţesutul sinovial există complexe imune ce conţin FR;
- pacienţii cu forme seropozitive fac forme mai severe de boală;
- nivelurile crescute de FR de tip IgG au fost asociate cu un număr mare de articulaţii interesate, o frecvenţă mai mare a nodulilor subcutanaţi şi a vasculitei, VSH crescut, scăderea complementului seric (36).
- administrarea intraarticulară de FR de la pacienţi cu PR s-a soldat cu un răspuns inflamator intens, fapt care nu s-a observat în cazul administrării de IgG normale.

Aşa cum am arătat în capitolul dedicat etiologiei, în ultimii ani numeroase studii au evidenţiat rolul altor autoAc, anti-peptide ciclice citrulinate (Ac anti-CCP), cum ar fi filagrina (rezultată din degradarea proteinelor conţinute în celulele epiteliale keratinizate), fibrina sau alte proteine exprimate de celulele sinoviale (37, 38). Aceşti Ac au cea mai mare specificitate în PR (aproximativ 95%) şi o sensibilitate comparabilă cu a FR. Ei apar precoce în evoluţia PR, se găsesc în titruri mai mari în formele severe de boală şi se anunţă a fi markeri imunologici importanţi în diagnosticul serologic precoce al acestei suferinţe.

Scanned with OKEN Scanner

Pe lângă FR şi Ac anti-CCP, în PR pot fi identificaţi un mare număr de autoAc, a căror specificate şi sensibilitate este însă foarte redusă: Ac împotriva unor componente ale cartilajului articular (fibre de colagen, proteoglicani, Ag condrocitare), Ac anti-celule endoteliale, anti-cardiolipină, ANCA, anti-nucleari, etc.

3. CITOKINELE

Evidenţierea implicării citokinelor în PR este cea mai valoroasă achiziţie din domeniul patogeniei şi terapiei acestei boli produsă în ultimele decenii. Dacă în răspunsul imun normal rolul lor este adjuvant, în cel patologic este major.

Citokinele reprezintă o familie complexă de peptide care mediază direct sau prin intermediul receptorilor comunicarea dintre celule şi au un rol important în procesele fiziologice de creştere şi diferenţiere tisulară, de reparaţie şi remodelare tisulară, în reacţiile inflamatorii şi în procesele imune (33).

Ele sunt proteine solubile, fără activitate enzimatică şi funcţionează ca principali mediatori intercelulari. Se stimulează unele pe altele într-un mod *autocrin* (îşi stimulează propria sinteză), *paracrin* (stimulează activitatea unor celule aflate la mică distanţă) şi foarte rar *endocrin* (stimulează activitatea unor celule aflate la distanţă).

Majoritatea citokinelor îşi exercită efectele prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafaţa celulelor ţintă, reglarea activităţii lor fiind realizată prin receptori solubili sau prin antagonişti de receptori (39).

Receptorii solubili sunt fragmentele extra-membranare ale receptorilor celulari, obţinute prin clivaj enzimatic. Ei se leagă de citokina corespunzătoare şi o blochează, nemaipermiţându-i să se lege de receptorul membranar. Există însă şi situaţii în care ei acţionează ca un transportor – *carrier* – protejând citokina de degradare proteolitică şi conducând-o până la nivelul receptorului membranar.

Antagoniştii de receptor sunt molecule inerte din punct de vedere biologic, care acţionează competitiv cu citokinele în procesul de legare de receptorii specifici, pe care îi blochează, astfel încât citokina nu se mai poate lega de aceştia pentru a-şi exercita funcţiile.

Citokinele sunt produse de aproape toate celulele, dar în momente şi în cantităţi diferite.

Există mai multe clase de citokine, iar numărul lor este într-o continuă creştere: interleukine (IL), interferoni (IFN), factori de necroză tumorală (TNF), chemokine, factori de creştere (GF), de stimulare, chemotactici etc. Ele realizează o reţea complexă care reprezintă unul dintre principalele sisteme de comunicare ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile lor au un caracter:

- ***pleiotropic*** (o citokină poate exercita mai multe efecte);
- ***de suprapunere*** (mai multe citokine pot avea acelaşi efect);
- ***de reglare mutuală*** (îşi influenţează reciproc activitatea).

Producţia de citokine este la rândul ei influenţată de stimuli inflamatori şi de contactul direct intercelular.

Citokinele sunt implicate în majoritatea proceselor inflamatorii din sinoviala reumatoidă. Ele controlează proliferarea, activarea, traficul şi *homing-ul* celulelor imunocompetente în articulaţie şi funcţia celulelor sinoviale, a celor din cartilaj, os şi endoteliu (40).

Rolul citokinelor în patogenia PR rezultă în esenţă din producţia exagerată a unora dintre ele (care acţionează ca agenţi proinflamatori, răspunzând direct de unele simptome şi de distrucţia articulară) asociată cu inhibiţia inadecvată a altor citokine (care au proprietăţi de agenţi antiinflamatori) (32). Reglarea balanţei dintre aceste două categorii are efect decisiv asupra cursului bolii.

Unele citokine sau receptorii lor pot acţiona ca markeri de activare ai unor celule sau chiar ai bolii, putând deveni astfel utile în monitorizarea bolii şi a tratamentului. Nu în ultimul rând, cele mai mari progrese terapeutice ale ultimilor ani sunt legate de utilizarea unor citokine sau a unor agenţi anti-citokine.

Principala sursă de citokine în PR o constituie macrofagele, fibroblaştii, celulele endoteliale şi condrocitele, în timp ce citokinele sintetizate de limfocite sunt prezente în cantităţi minime sau lipsesc cu desăvârşire (tabelul 1) (1).

Sursa celulară: Limfocitele T	**Nivel în PR**	**Sursa celulară: Mf/Fibroblast**	**Nivel în PR**
IL-2	-	IL-1	+++
IL-3	-	IL-1Ra	+
IL-4	-	IL-6	+++
IL-6	+/-	IL-10	++
IL-17	+	IL-15	++
IFN-γ	+/-	IL-18	+++
TNF-α	-	TNF-α	++
TNF-β	-	TGF-β	++
GM-CSF	-	GM-CSF	+

Tabelul 1. Citokinele sinoviale şi sursele lor celulare în PR *(adaptat după Ruddy S., Harris ED., Sledge CB., Kelly's Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Company, ed.6, 2001, pag. 935).*

Scanned with OKEN Scanner

În alte circumstanţe însă limfocitele secretă o mare varietate de citokine; mai mult, în privinţa limfocitelor T CD4+ se disting mai multe fenotipuri, în funcţie de profilul de citokine secretat (41,42). Astfel, celulele Th1 produc predominant IFN-γ, IL-2 şi IL-17, cele Th2 produc predominant IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 şi IL13, iar cele notate Th0 au un profil intermediar.

Astfel, citokinele caracteristice limfocitelor **Th1** sunt IFN-γ, IL-2 şi IL-17.

IFN-γ are multiple efecte proinflamatorii (activează celulele sistemului monocit-macrofag, creşte expresia MHC II şi a receptorului pentru Fc de pe suprafaţa acestora, creşte expresia moleculelor de adeziune de pe suprafaţa celulelor endoteliale, alterează metabolismul matricei extracelulare, inhibă sinteza de colagen, influenţează activitatea sinoviocitelor etc.). Totuşi, în PR se găseşte într-o concentraţie scăzută la nivelul sinovialei reumatoide, în ciuda activării intense a limfocitelor T (32). Acest nivel este departe de nivelurile necesare pentru a induce expresia HLA-DR pe monocite. Acest lucru este concordant cu nivelul scăzut al expresiei HLA-DR de pe monocitele circulante la pacienţii cu PR.

IL-2 este considerată un factor de creştere pentru limfocitele T şi a fost depistată în sinoviala reumatoidă doar în unele cazuri.

Chiar producţia unor citokine ca TNF-α, IL-6, GM-CSF, care sunt dovedite a avea un rol important în patogenia bolii, este redusă la nivelul limfocitelor T (43). Concentraţia mare în care aceste citokine se găsesc este datorată sintezei de la nivelul macrofagelor şi fibroblaştilor, limfocitele T fiind o sursă puţin importantă a acestor citokine în PR.

Producţia de citokine a limfocitelor **Th2** ***(IL-4, IL-5, IL-10)*** este, de asemenea, redusă. Concentraţiile de IL-4, TNF-β (limfotoxina), IL-13, IL-10 (de origine limfocitară) sunt scăzute la nivel sinovial (33). Concentraţia scăzută de IL-10 şi IL-4, citokine ce inhibă producţia de citokine a limfocitelor T şi macrofagelor, contribuie la exacerbarea sinovitei.

Mai mult, administrarea de IL-10, citokină asociată cu inhibarea răspunsului inflamator mediat de Th1, la şoareci cu artrită colagen-indusă a fost eficientă (44). Asocierea IL-10 cu IL-4 s-a dovedit a fi şi mai eficientă. Ac anti-IL-10 au agravat artrita indusă de colagen. În plus, macrofagele, celulele dendritice şi celulele NK de la nivel sinovial produc IL-12 (45). Mediul sinovial şi profilul citokinic de la acest nivel (nivel scăzut de IL-4 şi crescut de IL-12) îndreaptă maturarea limfocitelor T spre un profil Th1 (46).

Relativa absenţă a majorităţii citokinelor Th2 în PR determină o eliberare crescută de mediatori ai inflamaţiei la nivel sinovial. În culturile celulare, administrarea de IL-10 sau IL-4 suprimă sinteza citokinelor proinflamatorii ca IL-6, IL-1, TNF-α, GM-CSF, MMP şi stimulează eliberarea citokinelor anti-inflamatorii ca IL-1Ra (33).

Scanned with OKEN Scanner

Totuşi, limfocitele T participă la procesul inflamator şi contribuie la distrucţiile tisulare prin intermediul unei alte citokine proinflamatorii, **IL-17** (cu efecte similare IL-1 şi TNF-α), care este prezentă în cantităţi apreciabile (47). Această citokină relativ recent descrisă este sintetizată atât de limfocitele T CD4+ activate cât şi de cele cu memorie (CD45+, RO+), celule abundent reprezentate în sinoviala reumatoidă, fiind astfel cea mai importantă citokină de origine limfocitară din PR.

Ca orice citokină pro-inflamatorie, IL-17 are efecte pleiotropice (20, 48-51):

- stimulează producţia de IL-1, IL-6 şi TNFα de către macrofage;
- stimulează sinteza de PGE2, chemokine;
- stimulează puternic sinteza RANKL, determinând osteoclastogeneză şi eroziuni osoase (5, 4);
- inhibă sinteza de proteoglicani şi colagen şi stimulează sinteza de MMP, favorizând distrucţia şi lipsa de reparare la nivelul cartilajului articular;
- acţionează sinergic cu TNF-α.

IL-17 a fost identificată în concentraţie crescută atât în lichidul cât şi în ţesutul sinovial al pacienţilor cu PR. În plus, s-a dovedit că citokinele antiinflamatoare IL-4 şi IL-13 au inhibat complet producţia spontană a IL-17 de către sinoviala reumatoidă (52). Studiile *in vitro* au arătat că administrarea de blocante de IL-17 scade eliberarea produşilor de degradare ai colagenului în supernatat (53)

Toate acestea reprezintă argumente în favoarea rolului IL-17 în iniţierea şi perpetuarea inflamaţiei din PR.

Citokine produse de macrofage şi fibroblaşti

IL-1

Familia de IL-1 constă din 2 molecule cu acţiune agonistă, IL-1a şi IL-1ß, precum şi un antagonist natural de receptor de IL-1 (IL-1Ra) (54).

IL-1 are o greutate moleculară de 17 kD şi este eliberată în primul rând din macrofage, dar şi din fibroblaşti, limfocite, neutrofile, condrocite şi osteoclaste. Sinteza de IL-1 poate fi stimulată de fragmentul Fc al moleculei de Ig, complexele imune, fragmente de colagen sau sub influenţa unor semnale transmise de limfocitele T.

Acţiunea sa se desfăşoară prin intermediul receptorilor săi specifici de pe suprafaţa celulelor ţintă. Există 2 tipuri de receptori (IL-1R) (55):

- IL-R de tipul I - care are un fragment intra-citoplasmatic lung, stimularea sa fiind responsabilă de inducerea răspunsului intracelular;
- IL-R de tipul II – care are un domeniu intracitoplasmatic scurt, stimularea sa exercitând efecte anti-inflamatorii. El acţionează ca un receptor

Scanned with OKEN Scanner

„capcană", deoarece reduce cantitatea de IL-1 capabilă să se lege de IL-1RI. Mai mult, IL-1RII este eliberat din celule sub formă solubilă, se leagă de IL-1 şi împiedică citokina să ajungă la suprafaţa celulei ţintă (6).

Inhibitorul natural cel mai important al IL-1 este IL-1Ra. El este o variantă structurală de IL-1 care are o mare afinitate faţă de IL-RI, dar care, odată legat, nu activează celula ţintă (7). Astfel, IL-1Ra inhibă efectele pro-inflamatorii ale IL-1, funcţionând ca un competitor faţă de IL-1RI (8). La stimularea celulei ţintă este necesară încă o moleculă membranară, numită proteina accesorie a IL-1 (IL-1AcP) (9). După ce IL-1 se leagă de IL-1RI, IL-1AcP interacţionează cu complexul receptor-ligand şi iniţiază stimularea celulară. Mecanismul de acţiune al IL-1Ra se explică prin faptul că legarea sa de IL-1RI împiedică intervenţia IL-1AcP şi astfel nu se mai produce activarea celulară (10). Deoarece celulele răspund la cantităţi foarte mici de IL-1, iar majoritatea celulelor au un număr mare de IL-1RI, IL-1Ra trebuie să fie prezent în cantitate mare pentru a împiedica efectele IL-1.

Receptorii solubili de IL-1, care se pot lega de IL-1 sau de IL-1Ra pot avea efecte pro- sau antiinflamatorii, în funcţie de afinitatea relativă pentru agonist sau antagonist.

Numeroase studii au arătat rolul IL-1 în patogenia PR. IL-1 este prototipul citokinei proinflamatorii, ea având multiple acţiuni biologice ce favorizează inflamaţia. Acestea o fac principalul candidat la rolul de ***mediator între procesul inflamator şi distrucţiile tisulare.***

În PR IL-1 are atât efecte locale cât şi sistemice (56-58).

Local, ea are următoarele efecte:

- iniţiază şi susţine exprimarea ciclooxigenazei-2 (COX-2);
- stimulează sintetaza inductibilă a NO (proprietăţi care explică cantitatea mare de PGE2 şi NO produsă de celulele expuse acţiunii IL-1);
- stimulează expresia moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1) pe suprafaţa celulelor endoteliale şi a sinoviocitelor de tip B (proprietate ce determină infiltrarea cu celule inflamatorii şi imunocompetente în spaţiul extravascular);
- stimulează sinteza factorilor angiogeni şi angiogeneza;
- stimulează producţia de proteinaze în condrocite şi fibroblaşti favorizând distrucţia cartilajului prin inducţia rapidă a pierderii de proteoglicani;
- activează osteoclastele, favorizând distrucţia osoasă (IL-1β este factorul activator al osteoclastelor);
- stimulează eliberarea de TNF-α;
- stimulează sinoviocitele de tip B să prolifereze şi să secrete diverşi mediatori, inclusiv matrix-metaloproteinaze (MMP);
- stimulează proliferarea fibroblaştilor;

Scanned with OKEN Scanner

- stimulează eliberarea de IL-6 şi GM-CSF de către celulele sinoviale;
- stimulează activitatea activatorului de plasminogen;
- favorizează migrarea leucocitelor circulante la nivelul sinovialei inflamate.

Sistemic, IL-1 exercită următoarele efecte:

- stimulează sinteza reactanţilor de fază acută (direct prin acţiunea asupra hepatocitelor şi indirect prin intermediul IL-6);
- creşte metabolismul muscular;
- determină supresie la nivelul măduvei hematogene.

În plus, s-a demonstrat că la nivelul sinovialei reumatoide există un dezechilibru între IL-1 şi IL-1Ra. Studiile de imunohistochimie au arătat o mare cantitate de IL-1 în macrofagele subintimale din vecinătatea sinoviocitelor de tip B şi a vaselor sanguine, citokina fiind prezentă în 90% dintre celulele de la acest nivel (59). Studii similare au arătat cu IL-1Ra este prezent în mai puţin de 10% din celule (60).

Producţia de IL-1 din monocitele circulante este mai mare în cazul pacienţilor cu PR, mai ales în puseele de activitate ale bolii. Pe de altă parte, in vitro s-a arătat că macrofagele sinoviale de la pacienţii cu PR produc mai puţin de 10% din cantitatea de IL-1Ra produsă de macrofagele din alte surse (61).

S-a mai arătat că injectarea de IL-1β intraarticular la iepuri produce acumularea de PMN şi mononucleare în spaţiul articular şi favorizează distrugerea proteoglicanilor din cartilajul articular (62). De asemenea, injectarea de Ac anti-IL-1Ra a dus la înrăutăţirea artritei induse experimental sau chiar a unor suferinţe infecţioase. Importanţa IL-1Ra ca proteină anti-inflamatoare naturală este demonstrată şi de dezvoltarea unei artropatii inflamatoare la şoarecii care nu mai au gena pentru IL-1Ra (63). Polimorfismul alelic al genei responsabile de sinteza IL-1Ra se asociază cu un mare număr de suferinţe (de ex. LES, sindrom Sjögren, colită ulceroasă, psoriazis, nefropatie diabetică, susceptibilitate la infecţii severe etc.) (64).

IL-1Ra nu are efect asupra invaziei sinoviocitelor, dar reduce pierderile de matrice extracelulară pericondrocitară (65). IL-10 reduce invazia, dar nu împiedică pierderea cartilaginoasă. Se consideră astfel că producţia excesivă de IL-1 şi concentraţia scăzută de IL-10 contribuie la exacerbarea proprietăţilor invazive ale sinoviocitelor.

TNF-α

TNF-α aparţine unei superfamilii de mediatori peptidici, aflată în plină ascensiune, care conţine cel puţin 19 membri (TNF-β, Fas ligand, NGF – nerve growth factor, CD40L, TRANCE, RANKL, etc.) (66). Funcţiile tuturor acestor membri nu sunt cunoscute, dar, în ansamblu, se apreciază că ei sunt implicaţi în proliferarea celulară, apoptoză şi inflamaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Prin proprietăţile sale biologice, TNF-α are un rol benefic în răspunsul imun fiziologic, dar, în cazul în care producţia sa este excesivă, determină inflamaţie, distrucţie tisulară, afectare de organ.

TNF-α are o greutate moleculară de 17 kD şi este o citokină inductibilă, sintetizată doar de celule activate, foarte rar şi în cantităţi minime de cele aflate în repaus. TNF-α este sintetizat în principal de monocite şi macrofage, dar şi de celule dendritice, limfocite T şi B, fibroblaşti, osteoblaşti. Citokina există atât în formă liberă cât şi în formă legată de membrana celulară. Ea este sintetizată ca o proteină legată de membrană şi este ulterior clivată de TNF-convertaza, membră a familiei metaloproteinazelor (33).

Funcţiile TNF-α sunt de asemenea pleiotropice, multe dintre ele suprapunându-se cu cele ale IL-1, cele două citokine acţionând sinergic (39, 49, 67-71):

- stimulează sinteza şi eliberarea altor citokine şi mediatori proinflamatori: IL-1, IL-6, GM-CSF, IL-8, chemokine, prostaglandine, factori de activare plachetară, MMP (efect ceva mai redus decât al IL-1), oxid nitric, metaboliţi de oxigen activ;
- îşi stimulează sinteza proprie din macrofage;
- stimulează recrutarea (prin intermediul IL-8), migrarea, activarea, aderenţa pe celulele endoteliale şi degranularea PMN;
- produce distrucţia cartilajului şi a osului (stimulează rezorbţia proteoglicanilor şi le inhibă sinteza);
- inhibă formarea osoasă *in vitro;*
- stimulează proliferarea sinoviocitelor, limfocitelor, fibroblaştilor şi a celulelor endoteliale;
- stimulează expresia moleculelor de adeziune pe suprafaţa celulelor endoteliale;
- stimulează angiogeneza;
- are activitate procoagulantă;
- stimulează expresia MHC de pe APC, favorizând răspunsul imun.

Reglarea activităţii TNF-α se face prin intermediul receptorilor săi solubili, receptorul de tip I (TNF-αRI –p55) şi de tip II (TNF-αRII –p75). Legătura cu TNF-αRI este foarte strânsă şi aproape ireversibilă, în timp ce legătura cu TNF-αRII este destul de instabilă (39).

Implicarea TNF-α în patogenia PR este extrem de complexă (figura 3). Numeroase studii au arătat nu numai că această citokină se găseşte în cantitate crescută în sinoviala reumatoidă şi în lichidul sinovial, ci şi faptul că citokina contribuie direct la procesele patogenice ale bolii, iar blocarea acesteia s-a dovedit a fi importantă în ameliorarea PR (72).

Scanned with OKEN Scanner

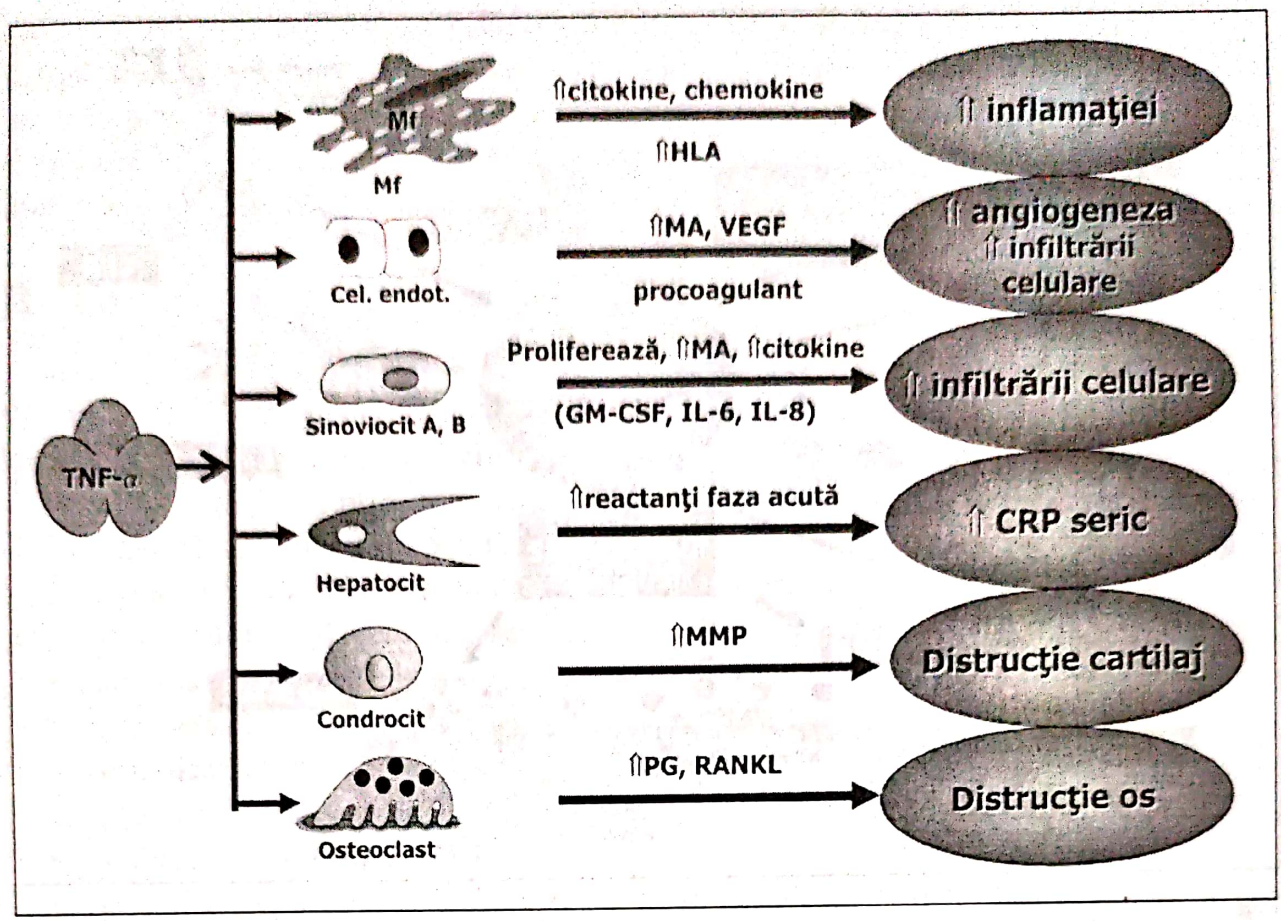


Fig. 3
Rolul TNF-α în patogenia PR

TNF-α este una dintre primele citokine secretate în cursul bolii şi este considerată a fi principalul declanşator şi potenţator al procesului inflamator (1).

Concentraţia TNF-α în serul şi lichidul sinovial al pacienţilor cu PR se corelează cu activitatea clinică a bolii şi cu nivelul altor reactanţi de fază acută (73, 74). Nivelurile crescute ale receptorilor solubili au fost de asemenea evidenţiate în serul şi lichidul sinovial al pacienţilor cu PR (70). Concentraţia receptorilor solubili este chiar mai mare decât cea a TNF-α, ceea ce explică de ce detectarea TNF-α activ este dificilă în lichidul sinovial. Culturile de sinoviocite de tip B exprimă niveluri crescute de receptori de TNF-α pe care îl eliberează în supernatat. Nu este clar cum TNF-α îşi poate exercita efectele în PR în prezenţa unei cantităţi aşa de mari de receptori.

De remarcat că TNF-β (sau limfotoxina, citokină ce îşi are originea în limfocitele T) nu este prezentă în lichidul sinovial reumatoid (33).

Deşi IL-1 şi TNF-α sunt principalele citokine responsabile de modificările patogenice din PR, studiile recente au arătat că şi alte citokine îndeplinesc roluri importante (fig. 4).

Scanned with OKEN Scanner

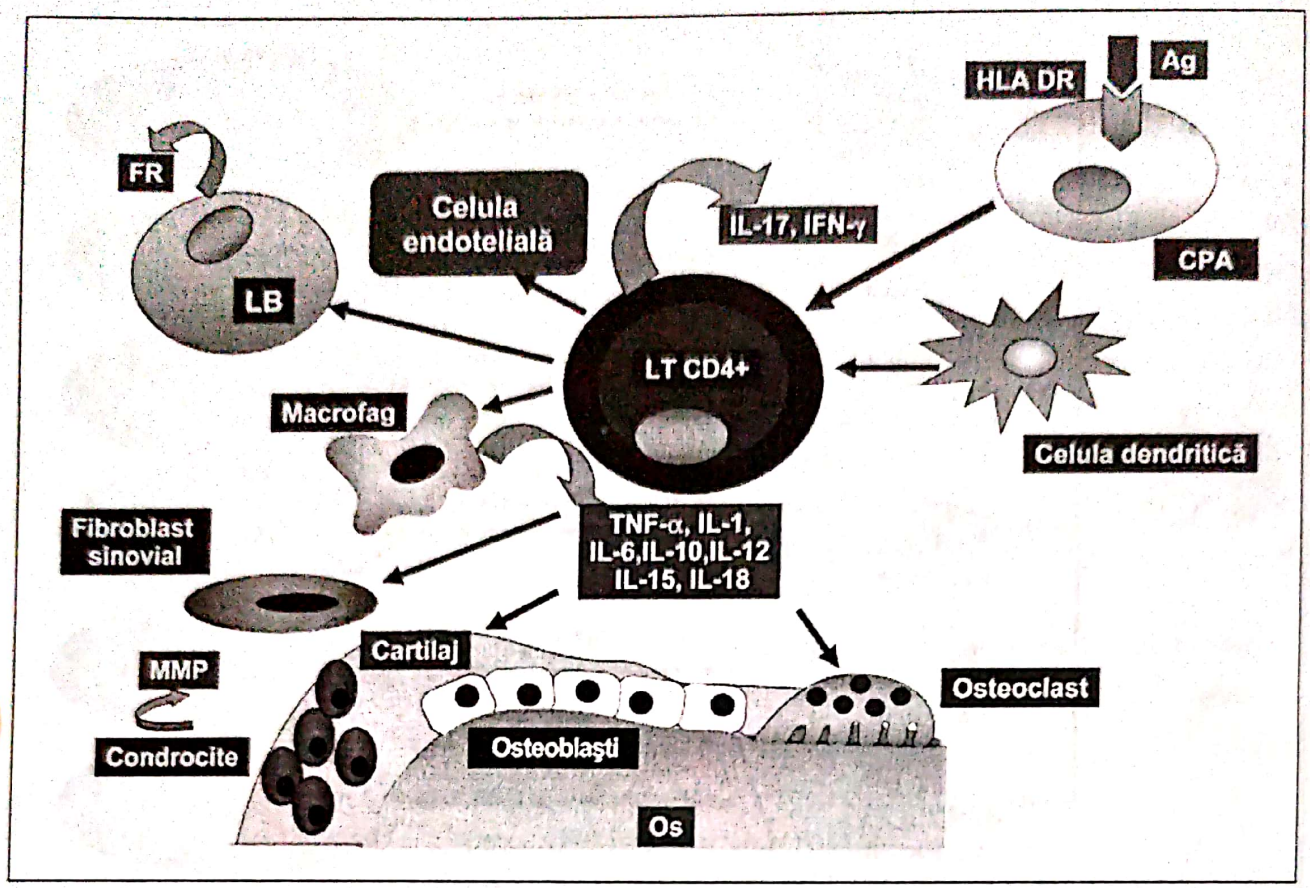


Fig. 4.
Rolul citokinelor în patogenia PR

IL-6

IL-6, o citokină cu o greutate moleculară de 26 kD, este sintetizată de monocite şi de limfocitele B şi T, precum şi de sinoviocitele de tip B. Ea are un rol important în activarea, diferenţierea şi proliferarea limfocitelor B, în sinteza de Ig, în diferenţierea limfocitelor T citotoxice şi în reglarea sintezei reactanţilor de fază acută la nivel hepatic (1, 75). Există, de altfel, o corelaţie strictă la pacienţii cu PR între nivelul IL-6 şi cel al CRP, fibrinogenului, α1-antitripsinei, haptoglobinei. Nivelurile crescute de IL-6 se găsesc şi în lichidul sinovial, iar culturile de sinoviocite de la bolnavi cu reumatisme inflamatorii produc mari cantităţi de IL-6.

În PR, nu se ştie dacă IL-6 este direct implicată în patogenia bolii sau dacă serveşte doar ca mediator al unor modificări constituţionale, cum ar fi reacţia de fază acută.

IL-15

IL-15 este o citokină mai nou descrisă care are structură şi funcţie asemănătoare cu IL-2 (se poate de altfel lega de o subunitate a receptorului IL-2)

Scanned with OKEN Scanner

(76, 77). Ea este produsă în principal de macrofage şi poate fi privită ca o verigă de legătură între macrofage şi celulele T activate. Mai mult, ea poate servi ca mediator care permite reglarea independentă de Ag a sintezei de TNF-α de către limfocitele T (47). Macrofagele sinoviale produc IL-15 care determină limfocitele T să stimuleze la rândul lor macrofagele să sintetizeze TNF-α.

IL-18

IL-18 a fost descrisă iniţial ca „factor inductor al IFN-γ". Din punct de vedere structural, IL-18 are multe similitudini cu IL-1β, dar nu are capacitatea de a se lega de IL-1RI (78). Este considerată un membru al familiei IL-1, ca şi receptorul său specific (IL-18R), prin intermediul căruia îşi exercită acţiunea (79).

Efectele IL-18 sunt (59, 80-82):

- induce sinteza IFN-γ (acţionează ca un co-stimulator pentru sinteza IFN-γ şi a altor citokine sintetizate de limfocitul Th1);
- activează neutrofilele;
- stimulează expresia moleculelor de adeziune;
- stimulează sinteza de citokine proinflamatorii (IL-1β, TNF-α, IL-6, etc.), chemokine (IL-8);
- stimulează sinteza de NO;
- stimulează sinteza de stromelizină din condrocite (contribuind la degradarea cartilajului articular).

Implicarea IL-18 în patogenia PR este susţinută de mai multe studii. Astfel, s-a arătat că, la nivelul ţesutului sinovial al pacienţilor cu PR, expresia ARNm al IL-18 este crescută comparativ cu ţesutul sinovial al pacienţilor artrozici (83).

Administrarea Ac anti-IL-18 a determinat diminuarea tumefacţiei articulare, scăderea nivelului de TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ şi reducerea eroziunilor osoase (84).

Factorul de stimulare a coloniilor de granulocite şi macrofage (GM-CSF)

GM-CSF este o citokină sintetizată de macrofage care are proprietatea de a stimula maturarea precursorilor medulari în granulocite şi macrofage mature. Această citokină este de asemenea implicată în răspunsul imun normal şi patologic prin mai multe mecanisme (33):

- activează macrofagele;
- creşte expresia HLA-DR, stimulând răspunsul imun;
- are activitate tumoricidă;
- stimulează sinteza de IL-1, TNF-α, PGE2;
- stimulează funcţia neutrofilelor: creşte citotoxicitatea anticorp-dependentă, fagocitoza, chemotaxia, producţia de radicali liberi.

Scanned with OKEN Scanner

GM-CSF este prezent în lichidul sinovial al pacienţilor cu PR, principala sursă părând a fi macrofagele, deşi IL-1 şi TNF-α stimulează sinoviocitele de tip B să sintetizeze GM-CSF (39, 40). Capacitatea sa de a creşte sinteza HLA-DR pe macrofage are o semnificaţie aparte în PR: GM-CSF şi nu IFN-γ este principala citokină în inducerea expresiei HLA-DR în ţesutul şi lichidul sinovial.

Chemokinele

Chemokinele reprezintă o familie de peptide care, în prezenţa moleculelor de adeziune, au efect de atragere a celulelor la locul inflamaţiei. Ele sunt proteine cu greutate moleculară mică (8-10 kD) şi sunt împărţite în două mari familii, în funcţie de poziţia cisteinei: CC şi C-X-C, codificate de gene de pe cromozomi diferiţi (17, respectiv 4). Fiecare chemokină are capacitatea de a atrage un anumit tip de celule, după interacţiunea cu receptorii săi de suprafaţă (85).

IL-8, o chemokină din familia C-X-C, are un puternic efect chemotactic pentru neutrofile, deşi mai nou i s-au descris şi efecte asupra monocitelor şi altor celule. Studiile de imunohistochimie asupra ţesutului sinovial au arătat existenţa IL-8 la nivel subintimal, difuz şi la nivelul macrofagelor perivasculare (86). IL-8 este considerată principala responsabilă de efectul chemotactic pentru neutrofile. Adăugarea unor Ac anti-IL-8 elimină aproximativ 40% din activitatea chemotactică pentru neutrofile din lichidul sinovial. Ea mai are şi alte funcţii: stimulează neutrofilele şi este un factor angiogenetic important.

Există şi alte chemokine în sinoviala reumatoidă (87):

- Proteina inhibitoare a macrofagelor -1α (macrophage-inhibitory protein-1a, MIP-1α);
- Proteina inhibitoare a macrofagelor -1β (macrophage-inhibitory protein-1b, MIP-1β);
- Proteina chemotactică pentru macrofage-1 (macrophage-chemoattractant protein-1, MCP-1);
- RANTES (regulated on activation, normally T cell expressed and secreted);
- ENE-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78).

Pentru fiecare dintre ele sursa principală este reprezentată de macrofagele sinoviale sau sinoviocitele de tip B stimulate de citokine. Reglarea sintezei lor este de asemenea complexă. Producerea IL-8 este inhibată de IFN-γ şi stimulată de IL-4, în timp ce pentru RANTES este invers. Concentraţia chemokinelor este foarte crescută în lichidul sinovial al pacienţilor cu PR comparativ cu cei cu artroză, în timp ce, în sânge, nivelul lor este mult mai redus (88).

Scanned with OKEN Scanner

Transforming Growth Factor β (TGF-β)

TGF-β este foarte distribuit în multe ţesuturi şi este produs de multe celule, printre care monocite, limfocite T, trombocite (1, 33, 39). În prezenţa altor factori de creştere, inhibă producţia de colagenaze şi stimulează sinteza inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor (TIMP). Accelerează vindecarea rănilor, induce fibroză şi angiogeneză pe modelele animale.

În ţesutul sinovial din PR este prezent în cantitate mare, dar în formă inactivă. Considerat în general o citokină imunosupresoare, rolul său în PR este controversat. Dacă este injectat direct în articulaţia animalelor produce infiltraţie celulară masivă şi proliferare sinovială. În artrita indusă experimental, administrarea parenterală ameliorează suferinţa. TGF-β inhibă expresia receptorilor pentru IL-1 de pe condrocite.

Factorul de creştere derivat din plachete (PDGF)

PDGF este un factor de creştere foarte potent, format din 2 lanţuri, A şi B, similare în proporţie de 60% (33, 39). Ele pot exista în diferite combinaţii (AA, AB, BB). Lanţul B este sintetizat predominant în macrofage, iar cel A în celulele endoteliale.

PDGF are efecte chemotactice şi mitogene faţă de fibroblaste şi stimulează sinteza de colagenază. În culturi celulare el este cel mai puternic stimulator pe termen lung al celulelor sinoviale. PDGF are o expresie crescută în celulele endoteliale din ţesutul subintimal.

Factorii de creştere ai fibroblaştilor (FGF)

FGF reprezintă o familie de factori de creştere cu funcţii pleiotropice. În PR se consideră că factorul de creştere legat de heparină (heparin-binding growth factor), care este precursorul factorului de creştere fibroblastic acid, este un mitogen major pentru multe tipuri de celule şi stimulează angiogeneza (89). FGF determină celulele endoteliale să invadeze matricea de colagen şi să se organizeze în structuri tubulare asemănătoare capilarelor sanguine. El este prezent în lichidul sinovial reumatoid şi genele sale sunt exprimate de celulele sinoviale. Fibroblaştii sinoviali au receptori pentru FGF şi proliferează după expunere la aceşti factori de creştere.

Citokine supresoare şi antagonişti de citokine

Homeostazia imună este menţinută cu ajutorul unor factori supresivi care contrabalansează acţiunile celor proinflamatori descrişi anterior. Mai mult, producţia insuficientă a acestora poate contribui la persistenţa procesului inflamator. Importanţa lor este cu atât mai mare cu cât ei pot constitui în viitor variante terapeutice pentru PR.

Scanned with OKEN Scanner

Antagonistul receptorului de IL-1 (IL-1Ra)

IL-1Ra este un inhibitor natural al IL-1, care se leagă direct de ambele tipuri de receptori I şi II. Spre deosebire de legarea cu IL-1, legarea IL-1Ra de receptorul celular nu se soldează cu internalizarea complexului şi generarea unui semnal transducţional. Deşi IL-1Ra are o mare afinitate pentru IL-1R, el are o activitate slabă de inhibare, deoarece IL-1 poate activa celula chiar dacă se leagă de o cantitate foarte mică de receptor (60). De aceea sunt necesare cantităţi foarte mari de antagonist pentru a satura toţi receptorii şi a bloca acţiunea IL-1.

Există două variante structurale majore ale IL-1Ra: secretorie, care poate fi eliberată în afara celulei şi este produsă în principal de monocite/macrofage, şi intracelulară, care rămâne în interiorul celulei şi este forma dominantă din sinoviocitele fibroblast-like, keratinocite, celule epiteliale (59).

Administrarea în culturi celulare a IL-1Ra a inhibat o multitudine dintre efectele IL-1, inclusiv producţia de MMP şi prostaglandine de către condrocite şi sinoviocite.

Cantităţi mari de IL-1Ra sunt prezente în lichidul sinovial reumatoid, produse îndeosebi de neutrofile şi macrofage. Studiile imunohistochimice au arătat prezenţa sa la nivelul celulelor mononucleare perivasculare şi la nivel intimal (8, 14).

Spre deosebire de sinoviala din PR, sinoviala normală conţine cantităţi foarte mici de IL-1Ra. În artroză există cantităţi semnificative de IL-1Ra, dar studiile au arătat că această cantitate este insuficientă pentru a neutraliza IL-1 existentă. Există două explicaţii pentru acest fapt: sinoviocitele fibroblast-like secretă îndeosebi forma intracelulară de IL-1Ra şi macrofagele sinoviale par a avea un defect în producţia de IL-1Ra comparativ cu macrofagele situate în alte locuri (secretă doar 1% din cantitatea secretată de macrofagele alveolare sau monocite) (58, 90).

Toate aceste date au făcut din IL-1Ra un agent terapeutic utilizat în PR (91).

IL-10

IL-10 este o citokină sintetizată de limfocitele Th2, dar şi de monocite şi de celulele epiteliale. Ea este considerată cea mai importantă citokină imunosupresoare (44). Efectele sale sunt:

- inhibarea activării, proliferării şi sintezei de citokine la nivelul limfocitelor T;
- inhibarea sintezei de citokine (IL-1, TNF-α, etc.) de către macrofage;
- stimularea sintezei receptorilor solubili ai TNF-α;
- stimularea sintezei IL-1Ra.

În PR, macrofagele sinoviale reprezintă principala sursă de IL-10; este prezentă în lichidul sinovial, iar celulele sinoviale exprimă genele care-i asigură

Scanned with OKEN Scanner

sinteza. În formele active de boală s-au găsit niveluri scăzute de IL-10, care au crescut odată cu ameliorarea bolii. Efectele antiinflamatoare ale IL-10 fac din aceasta o posibilă soluţie terapeutică.

Aşa cum s-a văzut, implicarea citokinelor în patogenia PR este multiplă, complexă şi doar parţial înţeleasă. O idee ce prinde tot mai mult contur ar fi aceea că procesul inflamator cronic poate atinge un anumit grad de autonomie care să-i permită inflamaţiei să persiste şi după ce răspunsul celular a fost inhibat (12). Totuşi, chiar dacă perpetuarea inflamaţiei poate fi explicată prin intervenţia complexă a reţelei de citokine, pentru declanşarea răspunsului imun este necesar un stimul iniţial care rămâne încă obscur. La acestea se adaugă şi necunoscutele privind rolul limfocitului T, foarte probabil esenţial la debutul procesului şi mult mai puţin important în fazele următoare, când reţeaua de citokine deţine rolul principal.

4. ANGIOGENEZA

Angiogeneza este un proces definit prin apariţia de noi capilare sanguine la nivelul unui ţesut, cu origine în patul vascular deja existent (92). Acest proces are o importanţă deosebită, deoarece noile vase nu reprezintă nişte conducte pasive prin care celulele sanguine ajung la locul inflamaţiei, ci factori esenţiali în creşterea, proliferarea şi nutriţia ţesutului respectiv.

În sinoviala reumatoidă au loc două procese fundamentale la nivelul microvascularizaţiei (93):

- **angiogeneza** (sau neoangiogeneza), care contribuie fundamental la dezvoltarea ţesutului inflamator şi implicit la distrucţiile tisulare. În mod normal, cartilajul articular nu este vascularizat. Pătrunderea vaselor de sânge nou formate contribuie mult la degradarea sa.
- **formarea endoteliului venular cilindric** (high endothelial venules – HEV) la nivelul venulei post capilare, care facilitează traficul celular la nivel sinovial (94).

În ţesutul sinovial reumatoid, numărul absolut de vase este crescut, pe preparatele histologice speciale evidenţiindu-se o reţea subintimală bogată în capilare şi venule postcapilare. Totuşi, ţinând cont de proliferarea celulară foarte intensă de la acest nivel, vascularizaţia este deficitară, fapt ce generează hipoxie.

Mecanismul prin care se produce angiogeneza este complex, la el contribuind (95):

- hipoxia determinată de:
  - deficitul de irigaţie arătat anterior;
  - presiunea crescută exercitată de lichidul sinovial în cavitatea articulară.
- citokine angiogenice elaborate de celulele locale:
  - factorul de creştere al endoteliului vascular (VEGF), cu rol în creşterea şi permeabilitatea vasculară, chemotactic şi de stimulare a sintezei de colagenază;

Scanned with OKEN Scanner

- factorul de creştere endotelială derivat din plachete (platelet-derived endothelial cell growth factor – PD-EGF);
- Heparin-binding growth factor (HBGF);
- Macrophage angiogenic factor (MAF);
- Prostaglandinele E1 si E2;
- IL-8, TNF-α, IL-1, FGF, GM-CSF;
- Epithelial neutrophil activating peptide 78 (ENA-78);
- E-selectinele, VCAM solubil.

Vasele sanguine controlează, de asemenea, trecerea diferitelor proteine din sânge în ţesutul sinovial.

Formarea de noi vase sanguine este, aşa cum am arătat, doar un aspect al implicării vasculare în sinoviala reumatoidă. În afară de modificarea cantitativă a vasului, celula endotelială a venulei postcapilare răspunde la o serie de mediatori chimici din mediu (îndeosebi citokinele proinflamatorii), existenţi excedentar, atât morfologic (devine înaltă şi îşi modifică tinctorialitatea, de unde şi denumirea de *high endothelial venules*) cât şi funcţional, prin producerea şi exprimarea pe suprafaţa sa a unei serii de molecule de adeziune (MA) care determină atragerea, diapedeza şi extravazarea leucocitelor în sinovială (96). Printre acestea se numără:

- Intercellular adhesion molecule –1 (ICAM-1);
- Vascular cell adhesion molecule – 1 (VCAM –1);
- P-selectina, E-selectina;
- Platelet-endothelial cell adhesion molecules (PECAM).

E-selectinele sunt exprimate tranzitoriu pe suprafaţa celulelor endoteliale care au fost activate de IL-1 sau TNF-α. L-selectinele de pe suprafaţa neutrofilelor le servesc drept contrareceptori. P-selectinele sunt conţinute în granulele citoplasmatice ale celulelor endoteliale şi sunt exprimate pe suprafaţa celulară după activarea produsă de C5a, histamină sau trombină.

Se acceptă astăzi următoarea succesiune: selectinele iniţiază primele interacţiunea dintre celulele circulante şi endoteliul vascular (92). Afinitatea lor este scăzută, dar pot încetini mişcarea celulelor sanguine şi produce dispunerea lor în vecinătatea endoteliului. În faza următoare, celulele endoteliale eliberează IL-8 care stimulează exprimarea ß-integrinelor de pe leucocite şi a contrareceptorilor lor ICAM de pe celulele endoteliale. VLA-4 (very late activating antigen) de pe limfocite şi monocite interacţionează cu VCAM de pe celulele endoteliale. În ultima fază, celulele migrează prin porii endoteliali în ţesutul sinovial.

Expresia moleculelor de adeziune este crescută în sinoviala reumatoidă, mai ales datorită mediului citokinic local (tabelul 2) (1).

Tehnicile de imunofluorescenţă au arătat prezenţa în cantitate crescută a ICAM în macrofagele şi celulele sinoviale subintimale, precum şi în culturile

Scanned with OKEN Scanner

MA de pe celula endotelială	Contrareceptorii leucocitari	Leucocitele
ICAM	β2-integrine	Neutrofile, L, Mo
VCAM-1	VLA-4	L, Mo
CS1 fibronectina	VLA-4	L, Mo
E-selectine, P-selectine	L-selectine	Neutrofile, L, Mo
PECAM-1	αvβ3	L, Mo
Hialuronat	CD44	Neutrofile, L, Mo

Tabelul 2.
Moleculele de adeziune şi interacţiunea cu endoteliul vascular în sinoviala reumatoidă
(după Ruddy S., Harris ED., Sledge CB., Kelly's Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Company, ed.6, 2001, pag. 949).

de sinoviocite fibroblast-like provenite de la pacienţi cu PR, îndeosebi în prezenţa TNF-α, IL-1 şi IFN-γ (97). Limfocitele T izolate din ţesutul şi lichidul sinovial al pacienţilor cu PR exprimă cantităţi mari de VLA-4. Cantităţi importante de VCAM-1 sunt exprimate de celulele endoteliale din sinoviala reumatoidă, mai ales la nivelul intimei. E-selectinele au fost, de asemenea, descrise în cantităţi mari în ţesutul sinovial reumatoid, dar la valori mai mici decât integrinele (9).

Angiogeneza şi prezenţa moleculelor de adeziune sunt elemente importante care contribuie decisiv la caracterul agresiv al panusului articular. Dacă acest ţesut nu ar fi vascularizat, capacitatea sa distructivă ar fi compromisă.

Toate aceste date sunt motive suficiente pentru tentativa de a folosi terapia anti-molecule de adeziune în PR. Datele experimentale sunt încurajatoare, dar până la utilizarea acestei terapii la om avem nevoie de argumente mult mai consistente (98).

5. SEMNALE TRANSDUCŢIONALE ŞI FACTORI TRANSCRIPŢIONALI

Semnalul extracelular, iniţiat de la suprafaţa membranei, ajunge la nucleu printr-un sistem intracelular de transducţie. La nivelul nucleului este integrat cu ajutorul unor factori transcripţionali, care se leagă de locuri specifice ale ADN-ului şi reglează expresia genelor corespunzătoare (1). Există o diversitate remarcabilă de sisteme de semnalizare transducţională şi de factori transcripţionali. Multe dintre modificările inflamatorii observate în sinoviala reumatoidă, sinteza de citokine, expresia moleculelor de adeziune, au anumite căi de semnalizare transducţională şi anumiţi factori transcripţionali.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul nuclear kappa B (NF-κB)

NF-κB este un factor transcripţional ubicuitar, care joacă un rol important în expresia multor gene cu rol semnificativ în patogenia PR (IL-1β în monocite, ICAM-1, TNF-α, IL-6 în sinoviocite) (99, 100).

El este un hetero- sau homodimer localizat în citoplasmă şi aflat în formă inactivă. Este asociat cu o proteină inhibitoare notată IκB, care îi reglează legarea de ADN. Stimulii extracelulari iniţiază o cascadă de semnalizare care activează două IκB kinaze (notate IKKs), care fosforilează IκB. IκB fosforilată este apoi degradată. În acest fel i se permite NF-κB să migreze spre nucleul celulei unde se leagă de genele ţintă şi iniţiază transcripţia.

NF-κB este abundent reprezentat în sinoviala reumatoidă, iar imunohistochimic s-a arătat că se găseşte mai ales în celulele intimale (101). El a fost pus în evidenţă şi în artroză, dar într-o cantitate mult mai mică. Ambele IKKs sunt constitutive la nivelul sinoviocitelor, iar activitatea lor funcţională creşte de până la 20 de ori în 10 minute în cazul expunerii la citokine (114).

Inhibitori ai IκB fosforilării au suprimat artrita indusă experimental (102). De asemenea, inhibiţia NF-κB cu ajutorul unui vector adenoviral ce codifică o genă IκB, a crescut apoptoza sinovială şi a suprimat inflamaţia în artritele experimentale. S-a observat, de asemenea, o creştere a densităţii minerale osoase şi a modificărilor histologice distructive.

Proteina activatoare–1

Ca şi NF-κB, proteina activatoare-1 (AP-1) reglează multe gene implicate în patogenia PR, cum ar fi cea pentru TNF-α şi unele MMP (1). Activitatea AP-1 poate fi indusă de stimuli extracelulari, cum ar fi: citokine, factori de creştere, oncoproteina Ras. AP-1 este exprimată în sinoviala reumatoidă, mai ales la nivelul intimei, acolo unde multe gene ale unor proteaze şi citokine sunt exprimate excesiv. În sinoviala normală, AP-1 nu este exprimată, iar în artroză, expresia ei este modestă. Citokine precum IL-1 şi TNF-α contribuie la activarea AP-1 în sinoviala reumatoidă.

MAP kinazele reprezintă o cascadă de enzime de semnal transducţional care reglează fosforilarea AP-1 (c-Jun) şi producţia de citokine. Trei dintre căile MAP-kinazelor (kinaze extracelulare, p38, JNK) sunt rapid activate prin fosforilare în sinoviocitele din PR, după expunere la IL-1.

Oligonucleotide care se leagă de AP-1 intracelular inhibă inflamaţia şi distrucţia celulară la şoarecii cu artrită colagen-indusă.

Scanned with OKEN Scanner

De remarcat că activitatea NK-kB şi AP-1 creşte cu mult timp înainte de debutul clinic al bolii, ceea ce sugerează că şi sinovita asimptomatică prezintă o expresie crescută a factorilor transcripţionali, inflamaţie sinovială şi producţie de citokine (103).

6. CELULA DENTRITICĂ

Celulele dendritice reprezintă o populaţie leucocitară particulară, caracterizată morfologic de prezenţa unor prelungiri citoplasmatice, iar funcţional prin capacitatea de a prezenta Ag (sunt CPA profesioniste) şi o extraordinară capacitate de a stimula limfocitele T native şi de a iniţia un răspuns imun.

Prima celulă dendritică a fost descrisă încă din 1868 de Langerhans (celulă ce avea să-i poarte numele) pe secţiuni de epiderm şi, timp de decenii, rolul lor a fost subiect de controversă. De abia în 1973 un grup de cercetători de la Universitatea Rockefeller, conduşi de Steinman şi Cohn, au descris celule cu morfologie similară la nivelul ganglionilor limfatici, splinei şi al unor regiuni nonlimfatice (104). Ei au publicat primele lucrări cu privire la caracterele structurale şi funcţionale ale acestor celule şi, de atunci, interesul faţă de ele a sporit progresiv.

Clasificarea celulelor dendritice

Celulele dendritice au fost puse în evidenţă în multe organe, cu excepţia creierului şi a epiteliului central cornean. Ele sunt prezente mai ales în ţesuturile care formează interfaţa cu exteriorul: pielea, mucoasele, ganglionii limfatici, constituind adevărate celule „santinelă".

După locul de rezidenţă, ele pot fi clasificate astfel (105):

- **Celule dendritice din organe nelimfatice:**
  - ***Celulele Langerhans*** din epiderm (unde formează o reţea ordonată în stratul bazal şi în epiteliul scuamos) şi din epiteliile de suprafaţă (ale mucoasei bucale, faringiene şi a colului uterin);
  - ***Celulele interstiţiale*** situate în special perivascular în interstiţiul din plămân, ficat, cord, rinichi, tract digestiv, muşchi scheletici.
- **Celule dendritice din organe limfatice**
  - ***Celule interdigitale*** se găsesc în ariile limfatice bogate în limfocite T (timus, ariile timodependente: zona paracorticală a ganglionului limfatic, zona periarteriolară a pulpei albe a splinei);
  - ***Celule foliculare*** se găsesc în ariile limfatice bogate în limfocite B (foliculii limfatici din zona foliculară a pulpei albe a splinei şi zona corticală a ganglionilor limfatici).

Scanned with OKEN Scanner

- **Celule dendritice vălurite** din vasele limfatice şi sânge. Ele se găsesc în vasele limfatice aferente, dar nu şi în cele eferente. Sângele periferic conţine atât precursoarele celulelor dendritice cât şi celule dendritice diferenţiate.

În fiecare caz, celulele dendritice sunt o fracţie celulară minoritară, reprezentând aproximativ 0,1-2% din populaţia celulară a ţesutului respectiv.

Caracterele morfologice şi funcţionale ale celulelor dendritice au stat la baza unei alte clasificări, care le împarte în două familii:

- În prima familie sunt incluse celulele Langerhans, celulele interdigitale, celulele interstiţiale, celulele vălurite. Ele au o motilitate excepţională, nu au markeri specifici pentru macrofage sau limfocite şi exprimă niveluri foarte mari de molecule MHC de clasa II. Ele sunt CPA şi pot activa limfocitele T native, proces ce presupune nu doar prezentarea Ag, ci şi eliberarea unor stimuli adiţionali din celulele dendritice.
- Din a doua familie fac parte celulele dendritice foliculare din ariile limfatice bogate în limfocite B. Ele stimulează limfocitele B şi contribuie la formarea centrilor germinativi. Nu au proprietatea de fagocitoză, dar au mai multe roluri:
  - captează şi reţin pentru mult timp complexele imune pe suprafaţa lor;
  - intervin în producerea limfocitelor B cu memorie;
  - influenţează selecţia limfocitelor B cu receptori imunoglobulinici de mare afinitate;
  - induc răspunsul imun umoral secundar.

Morfologie şi caractere generale

Celulele dendritice au o formă neregulată, cu numeroase prelungiri numite lamelipodia sau văluri, de dimensiuni şi forme diferite şi procese dendritice subţiri sau pseudopode. Citoplasma lor conţine numeroase mitocondrii, RER, ribozomi liberi, vezicule şi un nucleu eucromatic neregulat.

Între cele două tipuri de celule dendritice există unele deosebiri structurale.

Celulele dendritice foliculare sunt un grup heterogen de celule. Prelungirile dendritice diferă ca dimensiuni. Unele au doar prelungiri filiforme sau groase, altele au ambele tipuri de prelungiri. Complexele imune care se ataşează de aceste prelungiri formează aşa-numiţii iccozomi. Iccozomii sunt endocitaţi şi eliberează Ag centrilor germinativi.

Morfologia acestor celule reflectă perfect binecunoscuta paradigmă care spune că *„structura reflectă funcţia“*, iar aceste prelungiri reţin Ag sau complexele imune mult timp şi favorizează contactele cu alte celule.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorii de suprafaţă

Celulele dendritice exprimă constitutiv receptori de suprafaţă, cu funcţii diferite (fig. 6) (106):

- molecule MHC de clasă I şi de clasă II;
- molecule de adeziune (ICAM-1, ICAM-3, LFA-1, LFA-2);
- molecule costimulatoare (B7-1 sau B7-2, numite şi CD80, respectiv 86) care favorizează activarea limfocitelor T prin legarea de CD28, CD40, receptori pentru fragmentul Fc al moleculelor de Ig;
- receptori pentru complement, prezenţi mai ales pe celulele dendritice imature;
- receptori pentru citokine, mediatori lipidici, produşi microbieni.

Fenotipul de suprafaţă ca şi caracteristicile funcţionale ale celulelor dendritice se schimbă considerabil în funcţie de stadiul de diferenţiere sau activare.

Celulele dendritice imature au o mare capacitate de a **captura Ag**, dar şi o abilitate scăzută de a activa limfocitele T. Ele exprimă niveluri reduse de molecule MHC II sau molecule costimulatoare, fiind practic ineficiente în activarea limfocitelor T. În schimb, ele prezintă proprietăţi de fagocitoză, având niveluri ridicate de receptori de suprafaţă implicaţi în capturarea Ag (receptorul pentru manoză, pentru fragmentul Fc al Ig).

Celulele dendritice mature au o capacitate redusă de fagocitoză, dar au o expresie crescută de molecule MHC II şi CD40 (107). Astfel, ele pot stimula puternic limfocitele T şi au proprietăţi secretorii importante.

Un atribut important al celulelor dendritice este motilitatea şi capacitatea lor migratorie, care le permite să se deplaseze din ţesuturile periferice către organele limfoide, unde sunt recirculate limfocitele T native.

Migrarea selectivă a celulelor dendritice şi prezenţa lor într-un anumit ţesut sunt strâns corelate şi controlate de factori chemotactici eliberaţi de către ţesuturi. Factorii care promovează maturarea funcţională a celulelor dendritice ca CPA sunt aceiaşi cu cei care determină acumularea lor în zonele inflamatorii sau care le induc migrarea de la ţesuturile periferice către ganglionii limfatici (TNF-α, IL-1β, lipopolizaharide, CD40L) (108).

Astfel, celulele dendritice au o localizare strategică, care le permite să interacţioneze prompt cu orice agresor care pătrunde pe orice cale. Odată interceptat, Ag începe să fie procesat de către celulele dendritice, care se deplasează rapid spre organele limfatice secundare, înalt specializate, unde interacţionează cu limfocitele T şi B, organizate în compartimente celulare, facilitând răspunsul imun.

Scanned with OKEN Scanner

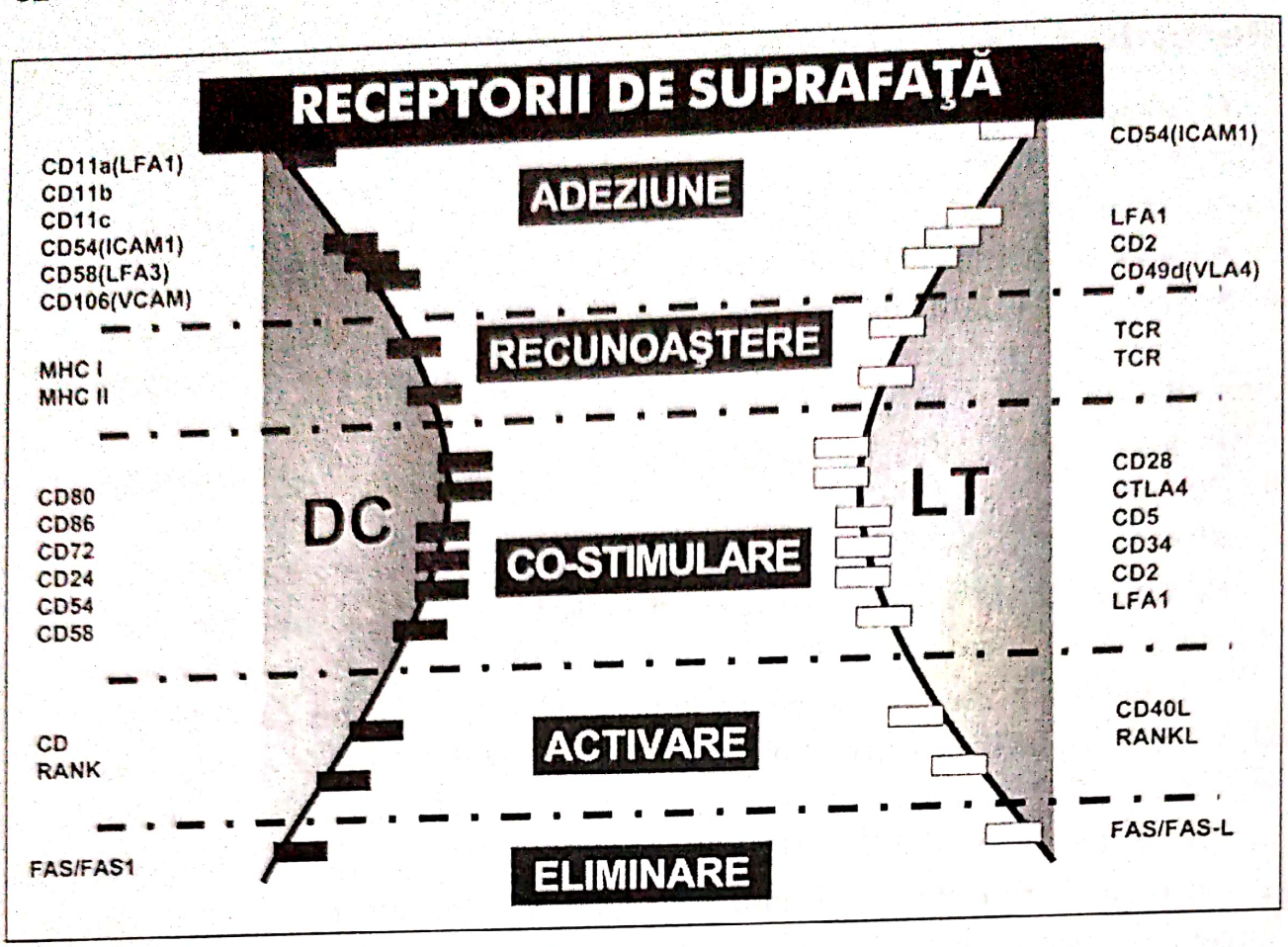


Fig. 5.
Receptorii de suprafaţă ai DC *(adaptat după DiPersioJF. Dendritic Cells: the pivotal player, în Advances in Immunotherapy, 2001)*

Caracteristici funcţionale

a. Produşi de secreţie

Spre deosebire de macrofage, celulele dendritice au o capacitate secretorie mult mai mică. Ele sintetizează în principal citokine şi chemokine.

Ca majoritatea celulelor, celulele dendritice nestimulate sintetizează cantităţi foarte mici de citokine. Cele activate şi mature pot produce o gamă largă de citokine şi chemokine, care pot acţiona autocrin sau paracrin pe celulele dendritice sau limfocitele T (105).

Celulele dendritice din diferite surse secretă IL-1, TNF-α, IL-8, IL-12. Aceasta din urmă produce diferenţierea limfocitelor Th1, celulele dendritice fiind probabil cea mai importantă sursă de IL-12. Astfel, prin intermediul IL-12, celulele dendritice canalizează răspunsul imun pe cale Th1.

Totuşi nu toate celulele dendritice secretă IL-12, astfel încât unele dintre ele pot direcţiona răspunsul imun şi pe calea Th2.

Celulele dendritice secretă şi IL-10, precum şi o serie de chemokine care atrag în principal limfocite T native.

Scanned with OKEN Scanner

b. Procesarea şi prezentarea Ag

Celulele dendritice pot prelucra Ag în mai multe moduri: prin fagocitoză (în acest fel sunt preluate bacteriile, Ag particulate, corpii apoptotici) sau printr-un tip particular de pinocitoză, numit macropinocitoză care permite preluarea unor volume mari de lichide, prin rularea membranei şi formarea unor vezicule mari (în cazul Ag solubile).

De îndată ce aceste celule întâlnesc Ag, încep să migreze via sânge sau limfă spre organele limfatice periferice cele mai apropiate. În timpul migrării, se desfăşoară şi procesul de maturare, astfel încât la scurt timp de la sosirea în organele limfatice periferice, sunt pregătite să prezinte Ag celulelor T rezidente la acel nivel sau sosite pe cale sanguină (109). La maturarea celulelor dendritice contribuie o paletă mare de stimuli (bacterii, virusuri, TNF-α, IL-1, CD40L).

Odată maturate, funcţia lor este comutată de la capturarea şi prelucrarea Ag la prezentarea acestuia. Astfel, receptorii implicaţi în captarea Ag (receptorii pentru complement, pentru Fc sau manoză) se reduc, capacitatea de endocitoză scăzând foarte mult. În schimb, expresia moleculelor MHC care prezintă Ag pe suprafaţa celulelor dendritice, a moleculelor de adeziune şi a celor co-stimulatoare creşte semnificativ (fig. 6).

Rolul celulelor dendritice în patogenia PR

Toate aceste date structurale şi mai ales funcţionale nu sunt altceva decât argumente în favoarea rolului pe care celulele dendritice îl joacă în

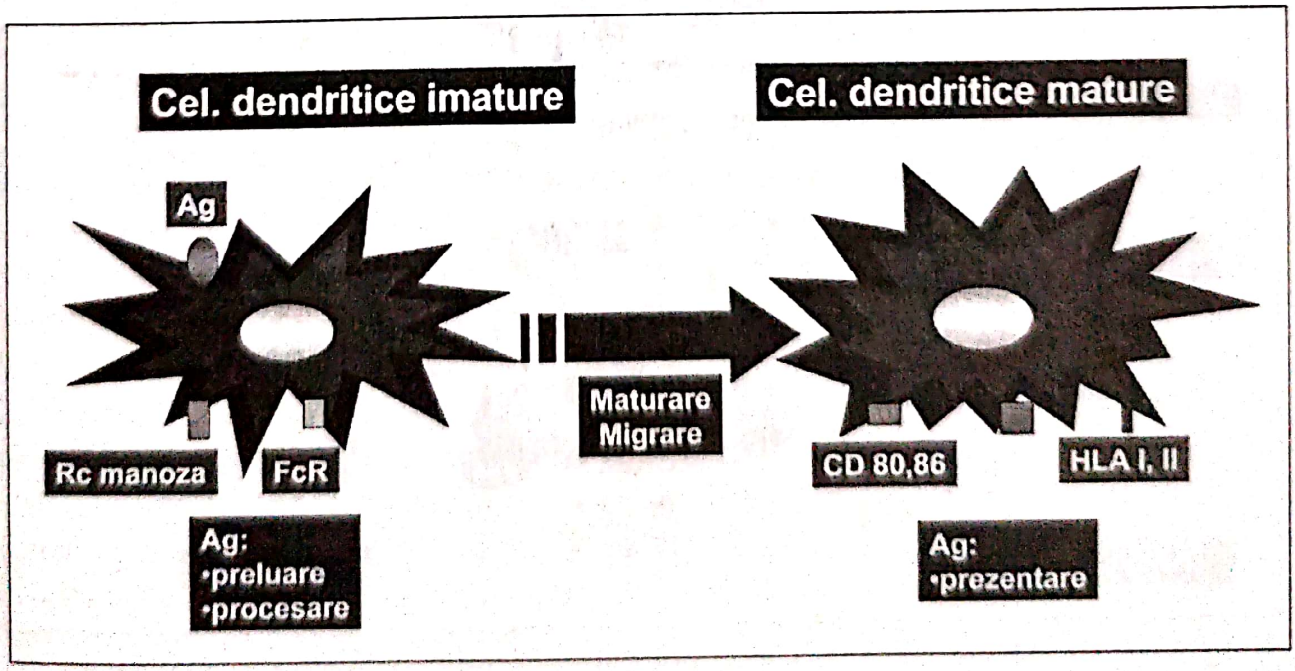


Fig. 6.
Migrarea şi maturarea celulelor dendritice

Scanned with OKEN Scanner

desfăşurarea răspunsului imun. Era deci firesc să se pună problema implicării acestor celule şi în boli cu substrat patogenic de tip autoimun, cum ar fi: scleroza multiplă, diabetul zaharat şi nu în ultimul rând PR şi artrita cronică juvenilă.

În PR, ultimii ani au adus tot mai multe dovezi cu privire la implicarea celulelor dendritice în imunopatogenia bolii. Studii recente au arătat că celule dendritice aflate în stadii diferite de activare se găsesc în diferite compartimente articulare (105, 110).

Macrofagele sunt localizate predominant în stratul bordant al sinovialei şi, fiind în stare de activare celulară, îşi manifestă predominant acţiunea de secreţie a citokinelor proinflamatoare (IL-1, TNFα etc.). Spre deosebire de macrofage, celulele dendritice sunt recrutate selectiv în sinoviala reumatoidă şi predomină perivascular în vecinătatea endoteliului activat (fig. 7). Ele sunt considerate din acest motiv, cele mai importante CPA de la acest nivel.

Este cunoscut că celulele dendritice sunt eficiente atât în prezentarea Ag exogene cât şi a auto-Ag. Este important de reţinut că celulele dendritice din sinoviala reumatoidă promovează activarea celulelor T prin creşterea prezentării auto-Ag, ele facilitând astfel generarea locală a celulelor T autoreactive (104).

Din multitudinea cunoscută a subtipurilor de celule dendritice, în sinoviala reumatoidă predomină cele de origine mieloidă (CD14+, CD33+, CD11c+), complet

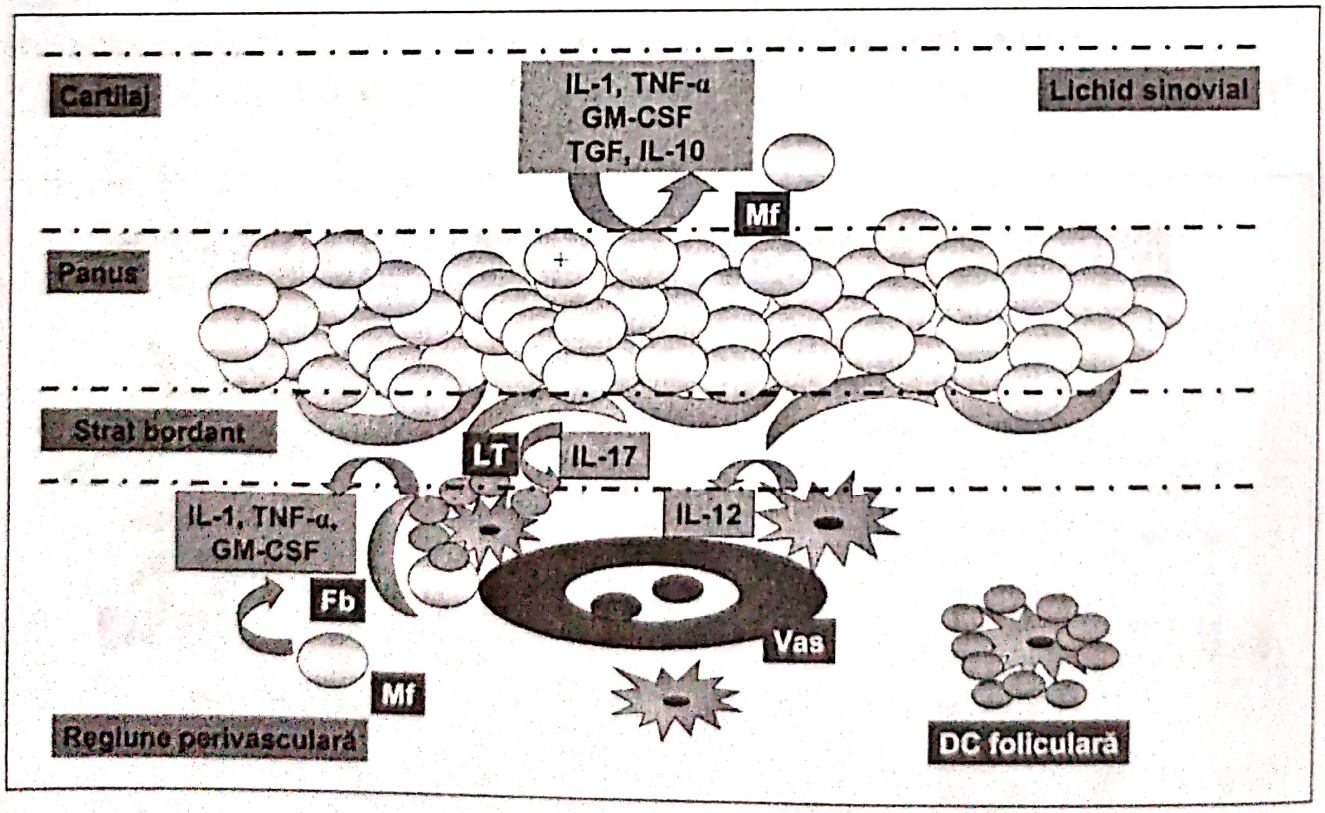


Fig. 7.
Locul celulelor dendritice în sinoviala reumatoidă

Scanned with OKEN Scanner

maturizate, exprimând markeri caracteristici acestui fenotip (nRelB+, CD56, DR+, IL-12) şi fiind dotate cu o puternică acţiune de prezentare a Ag comparativ cu acţiunea de preluare şi procesare a acestuia caracteristică stadiilor imature.

Celulele dendritice din sinoviala reumatoidă sunt localizate predominant perivascular şi în interiorul unor agregări celulare pseudofoliculare în strânsă interrelaţie cu celulele T, ele ajungând aici prin migrarea transendotelială a precursorilor circulanţi (109, 111).

Prin micromediul specific bogat în GM-CSF şi IL-13, în sinoviala reumatoidă este favorizată dezvoltarea celulelor dendritice mieloide din progenitori hematopoietici CD34+. Citokinele de origine macrofagică prezente în sinoviala reumatoidă, cum sunt TNFα, IL-1, îşi aduc un aport suplimentar în creşterea capacităţii lor de maturare şi de prezentare a Ag.

Celulele dendritice din sinoviala reumatoidă pot penetra stratul bordant, ele fiind astfel prezente şi în lichidul sinovial alături de macrofage, limfocite, polimorfonucleare neutrofile (fig 7).

Astfel, beneficiind şi de posibilitatea identificării markerilor de suprafaţă ai celulelor dendritice (molecule de adeziune sau costimulatoare), mai multe studii au analizat fenotipul acestora din sângele periferic, lichidul sinovial şi ţesutul sinovial al pacienţilor cu PR (112-115):

- **Sânge periferic**: celulele dendritice nu prezintă molecule costimulatoare CD80 sau 86;
- **Ţesutul sinovial**: celulele dendritice sunt de 3-4 ori mai numeroase în ţesutul şi lichidul sinovial faţă de sângele periferic; majoritatea CPA sunt celule dendritice care exprimă niveluri crescute de molecule MHC I şi II şi molecule costimulatoare. Expresia CD80 este modestă, dar CD86 este crescută.

Aceste celule vin în contact strâns cu limfocitele T. Acest lucru a sugerat directa lor implicare în generarea răspunsului imun patologic (116). În biopsiile pacienţilor cu boală activă, netrataţi, au fost identificate celule dendritice mature, diferenţiate, situate predominant perivascular şi la nivelul agregatelor limfocitare, foarte asemănătoare cu celule interdigitale mature din zona paracorticală a ganglionului limfatic (117). Localizarea celulelor dendritice în imediata vecinătate a celulelor endoteliale sugerează că ele provin din precursori sanguini, circulanţi şi s-au diferenţiat după migrarea transendotelială (107). În sinoviala reumatoidă există o cantitate abundentă de GM-CSF şi IL-13 (produse de macrofagul şi fibroblastul sinovial) care favorizează diferenţierea celulelor dendritice de origine monocitară (118).

Precursorii de origine mieloidă, cu capacitate proliferativă mare există, în cantitate mare în sinoviala reumatoidă şi ştim că aceştia direcţionează spre un răspuns imun de tip Th1 (IFN-γ, GM-CSF, TNF-α, IL-1) (111, 119). Ei sunt

Scanned with OKEN Scanner

activaţi în micromediul caracteristic sinovialei reumatoide. Aceşti progenitori nu au fost descrişi în sinoviala normală sau în artroză (110). Ştim că răspunsul imun de tip Th1 a fost asociat cu PR; este posibil ca celulele dendritice mature provenite din progenitori mieloizi din lichidul sinovial să fie la originea acestui tip de răspuns imun.

Deci, celulele dendritice din ţesutul sinovial sunt complet diferenţiate şi au un fenotip comun cu celulele dendritice interdigitale din ganglionii limfatici. Mai mult, stimulul major de diferenţiere al celulelor dendritice, CD-40L este bine exprimat pe celulele T din sinoviala reumatoidă. Toţi aceşti factori cresc capacitatea celulelor dendritice de a stimula limfocitele T.

S-a demonstrat, de asemenea, că în sinoviala reumatoidă există un număr sporit de celule dendritice foliculare, a căror origine este incertă (posibil prin dezvoltarea din precursori non-hematopoietici, sub influenţa micro-mediului din PR) (120). CD40-L de pe limfocitul T stimulează şi limfocitul B, iar acest lucru contribuie la sinteza de Ac, respectiv FR.

- **Lichid sinovial**: În lichidul sinovial, celulele dendritice reprezintă 5% din mononucleate, faţă de <1% în sângele periferic. Ele prezintă o expresie crescută a CD80 şi 86. La pacienţii trataţi cu unele medicamente (de exemplu infliximab) expresia CD86 de pe celulele dendritice din lichidul sinovial a scăzut (121). Totuşi, celulele dendritice din lichidul sinovial au un fenotip mai puţin matur, similar cu cel al precursorilor de tip mieloid (exprimă niveluri mai scăzute de HLA-DR comparativ cu celulele dendritice din ţesutul sinovial) (122). În lichidul sinovial coexistă factori de maturare pentru celulele dendritice (TNF-α, IL-1) cu factori reglatori negativi (TGF-β, IL-10), astfel încât diferenţierea celulelor dendritice este rezultatul echilibrului dintre aceşti factori.

Celulele dendritice din lichidul sinovial par a fi un stadiu intermediar între precursorii sanguini şi celulele dendritice mature din ţesutul sinovial, având însă şi o mare capacitate de a se matura *in vitro*.

Proprietăţile biologice impresionanate ale acestor celule le-au făcut candidate ideale pentru imunoterapie, ele putând fi folosite atât pentru stimularea răspunsului imun în boli ca sindromul imunodeficienţei dobândite sau neoplazii, fie în supresia acestuia, în bolile autoimune sau rejetul de grefă.

7. MECANISMELE DISTRUCŢIEI CARTILAGINOASE

Distrucţia cartilajului în PR se face atât enzimatic cât şi mecanic.

În sinovita precoce, proteoglicanii sunt degradaţi îndeosebi datorită efectului catabolic al IL-1 asupra condrocitelor, ceea ce compromite mecanic

Scanned with OKEN Scanner

cartilajul. Cum proteoglicanii sunt responsabili de elasticitatea şi compresibilitatea cartilajului, distrugerea lor şi pierderea acestor proprietăţi permit fragmentarea şi fibrilarea cartilajului, care nu mai este capabil să facă faţă solicitărilor.

La acestea se adaugă şi acţiunea MMP (colagenază, stromelizină), secretate tot de condrocite. Expresia ARNm pentru stromelizină şi colagenază este crescută în cartilajul reumatoid (123).

MMP eliberate în spaţiul extracelular, active la pH neutru, sunt probabil responsabile de cele mai multe efecte proteolitice de la nivelul cartilajului articular. Lor li se adaugă şi alte tipuri de enzime degradative, cum ar fi catepsinele, serin-proteinazele (elastaza şi plasmina).

Matrix-metalo-proteinazele (MMP)

MMP reprezintă o familie de enzime, cu similitudini structurale şi funcţionale, care sunt implicate în degradarea şi remodelarea matricei extracelulare. Ele sunt secretate în formă inactivă, activarea lor putându-se face sub acţiunea altor enzime proteolitice (tripsina, plasmina, triptaza) (1). Ele au substraturi diferite:

- Colagenazele ⇒ degradează colagenul nativ de tip I, II, III, VII, X (colagen helicoidal);
- Gelatinaza ⇒ degradează colagenul denaturat;
- Stromelizina ⇒ degradează proteoglicanii, colagnul IV, IX, fibronectina, laminina, clivează procolagenaza în forma activă.

Citokinele au capacitatea de a induce sinteza MMP de către celulele sinoviale şi de a altera balanţa dintre producerea şi degradarea matricei extracelulare (51, 56, 124).

- PDGF
  - Efect chemotactic şi mitogen pentru celulele mezenchimale
  - Induce direct sinteza de MMP de către celulele mezenchimale
- IL-1 şi TNF-α
  - Induc expresia genei pentru MMP în numeroase celule (inclusiv sinoviocite fibroblast-like)
- IL-6
  - Stimulează producţia de TIMP (inhibitor tisular al MMP)
- TGF-β
  - Inhibă sinteza de MMP
  - Stimulează producţia de TIMP de către fibroblaşti şi condrocite
  - Stimulează producţia de colagen.

Scanned with OKEN Scanner

- IL-17
  - Stimulează sinteza MMP
  - Exacerbează activitatea TNF-α.

În sinoviala reumatoidă şi în cartilaj s-a găsit o expresie crescută de colagenază-1, îndeosebi la nivelul intimei şi al sinoviocitelor fibroblast-like, chiar din stadiile precoce ale bolii (89). Colagenaza-3 (MMP13) a fost de asemenea identificată la un nivel crescut în cartilajul bolnavilor cu PR, dar şi al celor cu artroză. Colagenaza-3 este însă produsă în cantităţi mult mai mari decât în artroză la nivelul sinovialei reumatoide. Stromelizina (MMP-3) are o expresie crescută aproape exclusiv la nivel intimal.

Există mai multe sisteme care degradează MMP. α_2-macroglobulinele sunt responsabile de degradarea unei mari cantităţi de colagenaze din ser. Inhibitorii de serin-proteaze sunt de asemenea abundenţi în plasmă şi în lichidul sinovial şi acţionează atât prin blocarea proteazelor, cât şi prin blocarea activării de către proteaze a MMP.

Un alt inhibitor, **TIMP**, este o proteină cu o greutate moleculară de 25 kD, care blochează activitatea colagenazelor. TIMP blochează de obicei doar forma activă de MMP, dar s-au descris şi situaţii în care a blocat şi procolagenaza. În PR, TIMP1 şi TIMP2 sunt prezenţi în exces în lichidul sinovial şi în ţesutul sinovial hiperplazic (atât în intimă cât şi în ţesutul subintimal) (89). În sinoviala normală nu se găseşte. Genele care sintetizează TIMP nu sunt influenţate de IL-1 sau TNF-α ci de IL-6.

Astfel, se consideră că raportul MMP/TIMP controlează balanţa dintre sinteza şi degradarea matricei extraarticulare în cartilajul articular. Raportul este foarte mare în PR şi ceva mai scăzut în artroză.

Unele medicamente (de exemplu corticoizii administraţi intraarticular, sau interferonul-β) scad expresia genelor care sintetizează colagenazele, stromelizina, TIMP (27, 125). Methotrexatul administrat pe termen lung scade sinteza de colagenaze, dar nu influenţează stromelizina sau TIMP.

Catepsinele

Catepsinele sunt o familie de cistein-proteaze care exercită o activitate proteolitică asupra colagenului de tip II, IX, XI şi proteoglicanilor (1, 12, 126). Ca şi MMP, sinteza şi activitatea lor poate fi reglată de citokine şi proto-oncogene. IL-1 şi TNF-α stimulează sinteza acestor enzime în culturile de sinoviocite fibroblast-like. Catepsinele au fost identificate în sinoviala reumatoidă mai ales la nivelul eroziunilor. Catepsina B se găseşte în sinoviocitele A şi B. Catepsina K este implicată în rezorbţia osoasă a osteoclastelor, ea fiind singura catepsină care degradează colagenul de tip I.

Scanned with OKEN Scanner

Catepsina K este exprimată în sinoviala reumatoidă atât de macrofage cât şi de fibroblaste. Ea este considerată a avea un rol principal în distrucţiile osoase din artrite.

Granzymele A şi B sunt serin-proteaze prezente în celulele NK activate şi în limfocitele T citotoxice. Ele au fost identificate în limfocitele sinoviale din PR.

În concluzie, se poate considera că sinoviocitele fibroblast-like din sinoviala reumatoidă, prin producţia de MMP, alături de macrofagele sinoviale implicate în sinteza citokinelor proinflamatoare, intervin în producerea leziunilor distructive osteo-cartilaginoase care caracterizează boala. În plus, lichidul sinovial este bogat în PMN, care-şi devarsă bogatul lor conţinut enzimatic, ceea ce contribuie suplimentar la degradarea cartilajului articular. La acestea se adaugă acţiunea directă a panusului articular, celulele de la nivelul acestuia prezentând un fenotip transformat şi agresiv.

Astfel, cartilajul articular este supus unui atac complex, fiind invadat de un lichid sinovial bogat în proteaze, la care se adaugă invazia extrinsecă a panusului articular şi alterarea propriilor condrocite.

8. MECANISMELE DISTRUCŢIEI OSOASE

Afectarea osoasă din PR se exprimă prin: eroziuni marginale, osteoporoză juxta-articulară şi osteoporoză difuză. Aceste modificări sunt rezultatul unor mecanisme diverse şi complexe, la care concură interacţiuni celulare, mediatori ai inflamaţiei, enzime degradative şi alţi factori (mai ales pentru osteoporoza difuză: vârsta, unele medicamente utilizate, statusul menopauzal, imobilizarea prelungită etc.)

Principalele mecanisme celulare implicate în distrucţia osoasă din PR sunt sintetizate în tabelul 3.

Un rol deosebit de important în acest proces revine sistemului RANK/ OPG/ RANKL. Acesta este un sistem fiziologic de control al rezorbţiei osoase (127-130). Astfel, este cunoscut că celulele T (CD4+) din sinoviala reumatoidă, ca şi fibroblaştii de la acest nivel, sub acţiunea mediului citokinic local (IL-1, TNF-α) îşi cresc expresia de suprafaţă a RANKL (receptor activator of nuclear factor kB ligand) care legând RANK (receptor activator of nuclear factor kB) de pe suprafaţa osteoclastelor produc maturarea şi activarea acestor celule cu inducerea leziunilor distructive osoase (131-133).

Această moleculă de suprafaţă, RANKL (numită şi factor de diferenţiere a osteoclastelor, TRANCE sau osteoprotegerin-ligand) este considerată a fi cheia stimulării formării osteoclastelor. RANKL este secretat în mod obişnuit de osteoblaşti. Legarea sa de RANK de pe suprafaţa osteoclastelor determină

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul	Efectorul	Originea celulară
Diferenţierea în osteoclaste	RANKL	LT Fibroblaştii sinoviali Monocitele sanguine
Diferenţierea şi activarea osteoclastelor	RANKL IL-1 TNF-α IL-6 IL-11 IL-17	LT Macrofagele sinoviale
Scăderea producţiei de proteoglicani	IL-1 TNF-α	Macrofagele sinoviale
Degradarea colagenului, proteoglicanilor, fibronectinei, elastinei	MMP	Macrofagele sinoviale Fibroblaştii sinoviali Condrocitele
Degradarea colagenului, proteoglicanilor, fibronectinei, elastinei	Catepsina L Catepsina B	Macrofagele sinoviale Fibroblaştii sinoviali
Degradarea colagenului de tip II şi a osteocalcinei	Catepsina K Fosfataza acidă tartrat-rezistentă	Osteoclastele

Tabelul 3.
Mecanismul distrucţiilor articulare în PR *(după Klipper, JH. Primer on the Rheumatic Diseases, ed. 12, pag. 215)*

diferenţierea precursorilor în osteoclaste mature. Alături de macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), RANKL este esenţial pentru diferenţierea osteoclastelor.

O altă moleculă, care face parte din familia receptorilor de TNF solubili, osteoprotegerina (OPG) este un inhibitor natural al RANKL şi împiedică legarea sa de RANK (134). Balanţa dintre nivelurile RANKL şi OPG este determinantă în diferenţierea osteoclastelor.

Deci, în PR, sinoviocitele şi celulele T activate produc o cantitate crescută de RANKL şi favorizează în acest fel activarea osteoclastelor şi rezorbţia osoasă (74, 135, 136). Acest lucru se acompaniază şi cu o sinteză scăzută de OPG, ceea ce contribuie suplimentar la înclinarea balanţei în favoarea rezorbţiei. Pe modele animale de artrită, administrarea de OPG previne eroziunile osoase din PR (134).

Alţi mediatori produşi de celulele din sinoviala reumatoidă pot favoriza indirect pierderile osoase, stimulând expresia RANKL. IL-1 şi TNF-α

Scanned with OKEN Scanner

stimulează sinteza RANKL, iar PGE2 favorizează acţiunea RANKL de maturare a osteoclastelor (137, 138). IL-17 favorizează, de asemenea, osteoclastogeneza.

O altă moleculă, TRAIL, înrudită cu TNF-a, a fost găsită la nivelul celulelor sinoviale; ea induce apoptoza. TRAIL se poate lega de OPG şi este capabilă să suprime acţiunea inhibitoare a OPG asupra formării osteoclastelor (73). Toate aceste date sugerează că OPG poate fi privită ca un posibil agent terapeutic în viitor.

La apariţia leziunilor distructive osoase mai contribuie şi un alt mecanism, controlat tot de sistemul RANK/RANKL.

Tot mai multe studii recente sugerează că monocitele circulante şi sinoviocitele macrofag-like se pot transforma în celule multinucleate, cu fenotip complet de osteoclaste, care au fost identificate la interfaţa panus-os, în lacunele de rezorbţie osoasă (22, 133) (fig. 9). Aceste celule au un rol major în procesul de rezorbţie osoasă. În această transformare, limfocitele T joacă un rol important tot prin secreţia de RANKL (144). La diferenţierea sinoviocitelor contribuie şi factori ca: vitamina D3, M-CSF şi celulele osoase stromale. Odată transformat, osteoclastul degradează osul cu ajutorul bogatului său aparat litic (proteaze lizozomale, catepsina K, MMP9) (73).

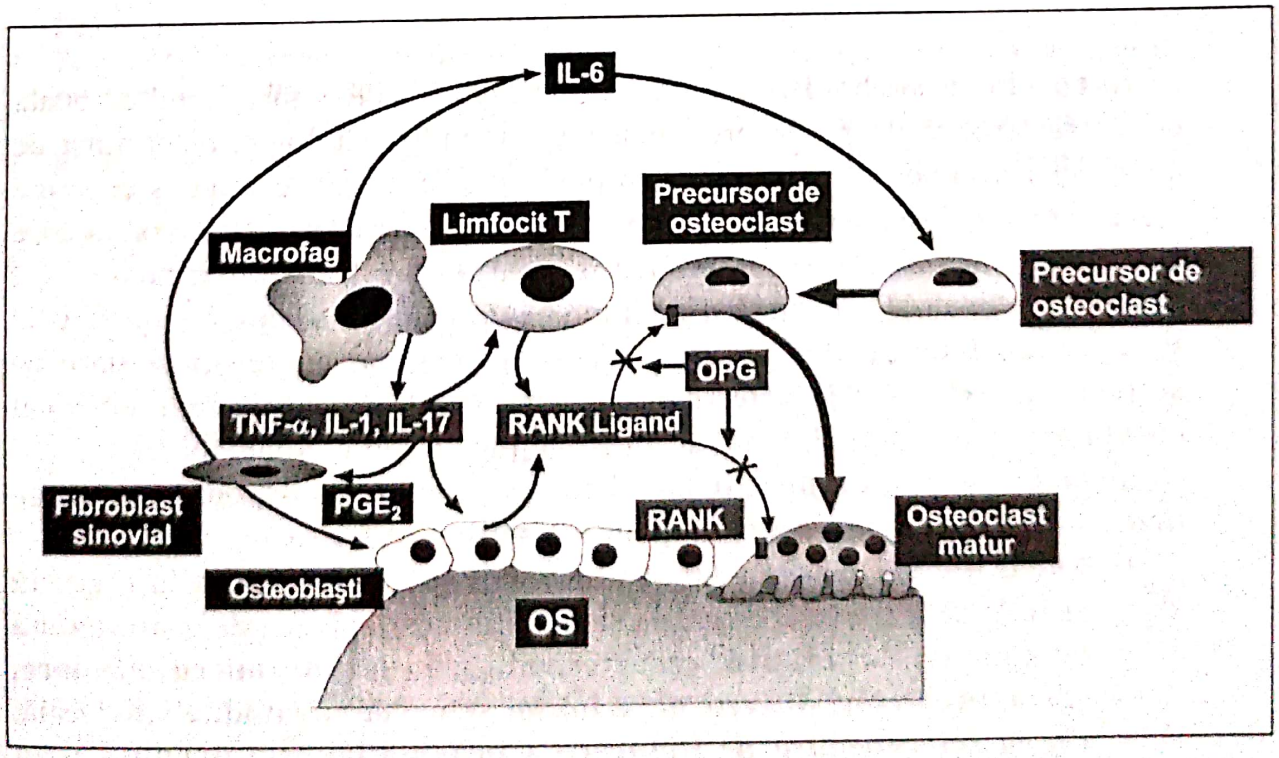


Fig. 8.
Implicarea sistemului RANK/RANKL/OPG în distrucţiile osoase din PR

Scanned with OKEN Scanner

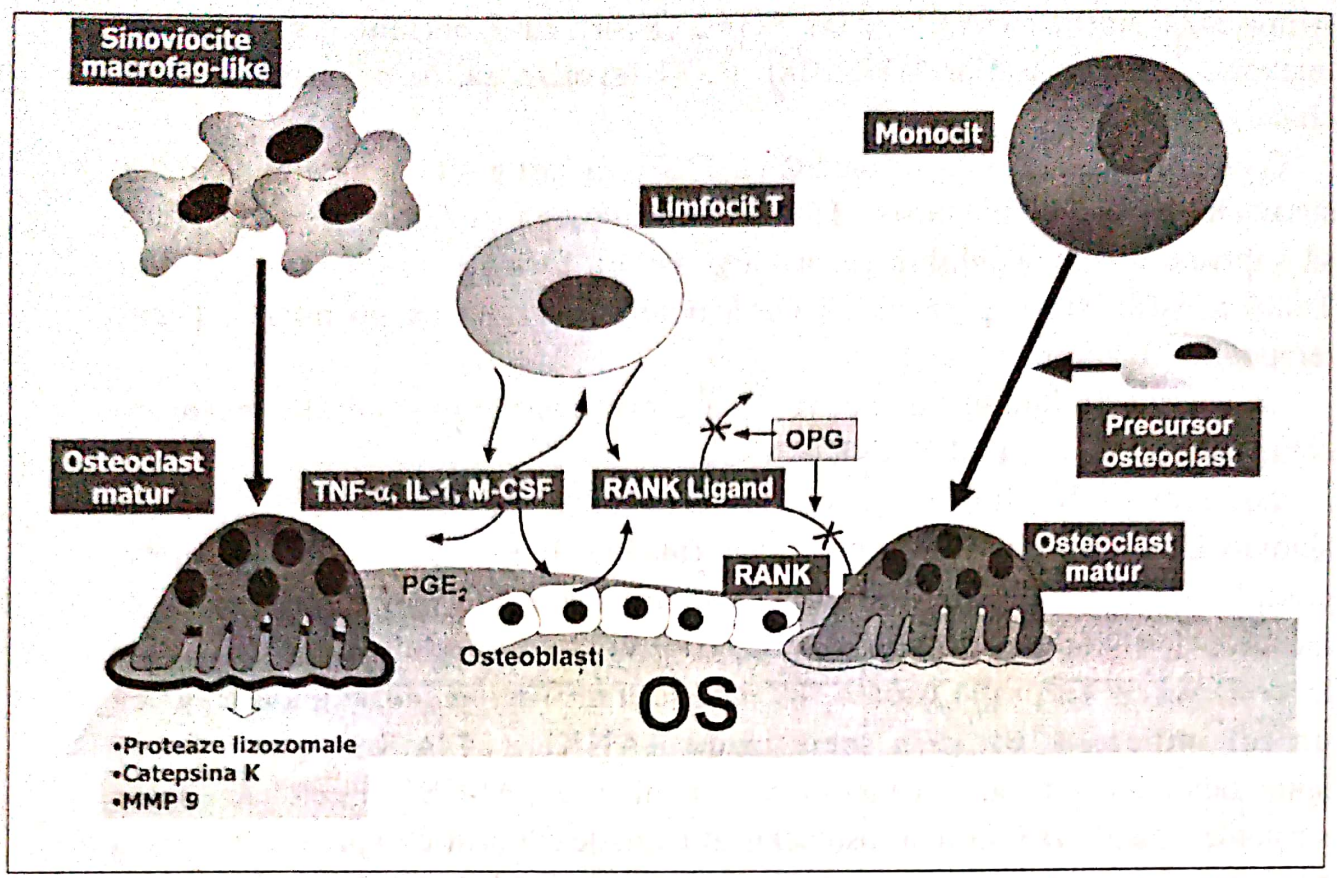


Fig. 9.
Osteoclastogeneza în PR

În concluzie, o abordare integrativă a patogeniei PR reţine faptul că boala este caracterizată de producerea unui răspuns imun patologic, determinat de un antigen necunoscut, la o gazdă cu predispoziţie genetică, răspuns ce scapă mecanismelor fiziologice de reglare şi duce la un proces inflamator în care mediatorii sintetizaţi în exces produc în final leziuni tisulare. La rândul său, sinoviala reumatoidă prezintă o multitudine de celule cu fenotip caracteristic şi capacităţi funcţionale specifice, aflate de cele mai multe ori în stare de activare şi existente în interrelaţii şi conexiuni, având ca rezultat final dezvoltarea panusului sinovial şi a distrucţiilor osteo-cartilaginoase.

Se poate aprecia că, de la debut şi până în stadiile finale, boala parcurge următoarele trei etape mediate prin mecanisme diferite:

- ***Etapa iniţială* este secundară activării sistemului imun la o gazdă genetic determinată. Expresia sinovială a acestei faze este reprezentată de sinovita exsudativă, caracterizată prin leziuni microvasculare, edem, proliferări discrete ale celulelor sinoviale şi vasodilataţie locală.**
- ***Etapa intermediară* de inducere a inflamaţiei este produsă prin activarea celulei T (CD4+), intervenţia citokinelor proinflamatoare, producţia de FR etc. Ea corespunde sinovitei infiltrativ-proliferative,**

Scanned with OKEN Scanner

caracterizată prin acumulare celulară masivă la nivelul intimei şi subintimei, angiogeneză.

- ***Etapa finală* de distrucţie osteo-cartilaginoasă este mediată de sinoviocitele fibroblast-like şi macrofage, cu formarea panusului şi activarea locală a osteoclastelor.**

Astfel, se consideră că din stadiile iniţiale până în stadiile tardive de boală, PR este rezultatul comunicărilor intercelulare mediate de contactul intercelular şi mediul citokinic local.

Bibliografie:

1. Firestein G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley, ed. Textbook of Rheumatology. 6 ed: Saunders Company, 2001:921-958.
2. Hill-Gaston J. Cellular immunity in RA. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology: Mosby, 1998:5.10.1-5.10.6.
3. Zanelli E. HLA Class II association with rheumatoid arthritis. Human Immunol 2000;61:1254-1261.
4. MacDonald K, Nishioka N, Lipsky P, Thomas R. Functional CD40-ligand is expressed by T cell in rheumatoid arthritis. J Clin Invest. 1997;100:2404-2414.
5. Nakajima A. Manipulation of co-stimulatory pathways in autoimmune diseases. Mod Rheumatol 2001;11:184-191.
6. Balsa A. Differential expression of the co-stimulatory molecules B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86) in rheumatoid ST. Br.J. Rheumatol 1996;35:33-37.
7. MacDonald KP, Thomas R. CD40-ligand: A central player in autoimmunity? Rheumatoid Arthritis ID Research Alert 1997;1:635-641.
8. Aarvak T, Natvig J. Cell-cell interactions in synovitis. Antigen presenting cells and T cell interaction in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2001;3:13-17.
9. Van Dinther-Janssen AC. Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer. Implications for synovial lining cell destruction. J Rheumatol 1994;21 (11):1998-2004.
10. Miossec P. Are T cells in rheumatoid synovium aggressors or bystanders? Curr Opin Rheumatol 2000;12:181-5.
11. Telfer J, Brock J. Expression of ferritin, transferrin receptor and non-specific resistance associated macrophage proteins 1 and 2 (Nramp 1 and Nramp 2) in the human rheumatoid synovium. Ann Rheum Dis 2002;61:741-4.
12. Firestein G. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology. London: Elsevier-Saunders, 2003:855-84.
13. Bogato L, Beri R, Biasi D. Analysis of the T cell receptor repertoire in rheumatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1997;15(5):475-479.
14. Mizushima N, Kohsaka H, Nanki T. HLA-dependent peripheral T cell receptor (TCR) repertoire formation and its modification by rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 1997;110(3):428-433.
15. Manabe N, Kawaguchi H, Chikuda H, Miyaura C, Inada M, Nagai R. Connection between B lymphocyte and osteoclast differentiation pathways. J Immunol 2001;167:2625-31.
16. Soden M, Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. Immunohistological analysis of the synovial mambrane: search for predictors of the clinical course in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1991;50:673-6.
17. Firestein G, Yvaifler N. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? Arthritis Rheum 2002;46(2):298-308.
18. Steiner G, Tohidast-Akrad M, Witzmann G. Cytokine production by synovial T cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology 1999;38:202-13.
19. Asselin S, Conjeaud H, Fradelizi D. In vitro differentiation of peripheral blood T cells toward a type 2 phenotype is impaired in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 1998;114:284-92.
20. Chabaud M, Durand J, Buchs N. Human IL-17: a T cell-derived proinflammatory cytikine produced by the rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 1999;103:1345-52.
21. Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Reduced eexpression of the regulatory CD4+ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:617-27.

Scanned with OKEN Scanner

cartilage breakdown in vitro and in vivo. Cytokine 2001;16:10-21.
52. Joosten L, Oostes L, den Broeder A, van de Putte L, Barrera P, van den Berg W. Variation in IL-17, IL-1 and TNF expression patterns in synovial biopsies of active RA patients. Arthritis Rheum 2000;43:s83.
53. Chevrel G, Garnero P, Miossec P. Addition of interleukin 1 (IL1) and IL17 soluble receptors to a tumour necrosis factor alpha soluble receptor more effectively reduces the production of IL6 and macrophage inhibitory protein-3alpha and increases that of collagen in an in vitro model of rheumatoid synoviocyte activation. Ann Rheum Dis 2002;61:730-3.
54. Debets R, Timans J, Homey B. Two novel IL-1 family members, IL-1 delta and IL-1 epsilon, function as an antagonist and agonist of NF-kB activation through the orphan IL-1 receptor-related protein 2. J Immunol 2001;167:1440-6.
55. Neumann D, Kollewe C, Martin M, Boraschi D. The membrane form of the type II IL-1 receptor accounts for inhibitory function. J Immunol 2000;165:3350-7.
56. Fahmi H, Di Battista J, Pelletier J, Mineau F, Ranger P, Martel-Pelletier J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators inhibit interleukin-1 beta-induced nitric oxide and MMP 13 production in human chondrocytes. Arthritis Rheum 2001;44:595-607.
57. Schiff M. Role of interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonist in the mediation of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2000;59(suppl I):i103-8.
58. Dinarello C. The IL-1 family and inflammatory diseases. Clin Exp Rheumatol 2002;20(suppl.27):s1-13.
59. Barton J, Herbst R, Bosisio D, Higgins L, Nicklin M. A tissue specific IL-1 receptor antagonist homolog from the IL-1 cluster lacks IL-1, IL-1ra, IL-18, and IL-18 antagonist activities. Eur J Immunol 2000;30:3299-308.
60. Dayer J. Evidence for the biological modulation of IL-1 activity: the role of IL-1Ra. Clin Exp Rheumatol 2002;20(suppl.27):s14-20.
61. Josephs M, Solorzano C, Taylor M. Modulation of the acute phase response by altered expression of the IL-1 type 1 receptor or IL-1ra. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000;278:R824-30.
62. Matsukawa A, Yoshimura T, Miyamoto K, Ohkawara S, Yoshinaga M. Analysis of the inflammatory cytokine network among TNF-alpha, IL-1 beta, IL-1 receptor antagonist and IL-8 in LPS-induced rabbit arthritis. Lab Invest 1997;76:629-38.
63. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. J Exp Med 2000;191:313-20.
64. Nicklin M, Hughes D, Barton J, Ure J, Duff G. Arterial inflammation in mice lacking the interleukin 1 receptor antagonist gene. J Exp Mde 2000;191:303-11.
65. Arend W. Cytokine imbalance in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the role of interleukin-1 receptor antagonist. Semin Arthritis Rheum 2001;30:5(suppl.2):1-6.
66. Zhang M, Tracey K. Tumor necrosis factor. In: Thompson A, ed. The Cytokine Handbook. 3 ed. San Diego, California: Academic Press Inc, 1998:517-48.
67. Abrahams V, Cambridge G, Lydyard P, Edwards J. Induction of tumor necrosis factor alpha production by adhered human monocytes: a key role for Fcgamma receptor type IIIA in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:608-16.
68. Fuller K, Murphy C, Kirstein B, Fox S, Chambers T. TNF-alpha potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. Endocrinology 2002;143:1108-18.
69. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Nakamura I. Tumor necrosisi factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL/RANK interaction. J Exp Med 2000;191:275-85.
70. Lam J, Abu-Amer Y, Nelson C, Fremont D, Ross F, Teilbaum S. Tumour necrosis factor superfamily cytokines and the pathogenesis of inflammatory osteolysis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii82-3.
71. Lee S, Chung W, Kwank H, Chung C, Kwack K, Lee Z. Tumor necrosis factor-alpha supports the survival of osteoclasts through the activation of Akt anf ERK. J Biol Chem 2001;276:49343-9.
72. Furst D, Keystone E, Breedveld F, Kalden J, Smolen J, Antoni C. Update consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2001;60(suppl III):iii2-5.
73. Gravallese E. Bone destruction in arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl II):ii84-6.
74. Gravallese E, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E. Synovial tissue in rheumatoid arhtirits is a sourse of osteoclast differentiation factor. Arthritis Rheum 2000;43:250-8.
75. Deon D, Ahmed S, Tai K. Cross-talk between IL-1 and IL-6 signaling pathways in rheumatoid arthritis synovial fibroblast. J Immunol 2001;167:5395-403.
76. Liew F, McInnes I. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. Ann Rheum Dis 2002;61(suppl. II):ii100-2.
77. McInnes I, Leung B. Innate response cytokines in inflammatory synovitis: a role for interleukin-15. In: Goronzy JW, CM., ed. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Basel, Switzerland: Karger, 2000:200-15.
78. Kim S, Reznikov L, Stuyt R. Functional reconstitution and regulation of IL-18 activity by type IL-18R beta chain. J Immunol 2001;166:148-54.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL V

TABLOUL CLINIC AL POLIARTRITEI REUMATOIDE

1. DEBUT

Caracterul polimorf pe care îl poate îmbrăca PR se manifestă încă de la debut. Debutul bolii se produce la vârste tinere, de obicei în decadele 3-6, dar boala poate debuta practic la orice vârstă. Există forme de artrită juvenilă idiopatică ce evoluează ulterior spre PR. Unele studii au arătat că în ultimele decenii se manifestă o tendinţă de creştere a vârstei la care debutează boala, aceasta fiind împinsă spre 59 de ani (1, 2).

Prevalenţa este de 2-3 ori mai mare la femei comparativ cu bărbaţii. Mai mult, s-a arătat că mortalitatea în primii ani de suferinţă este crescută la femeile cu un debut tardiv al PR (3).

În cazul pacienţilor la care boala debutează după 65 de ani, formele seronegative sunt mai frecvente, iar manifestările extra-articulare sunt rare (4).

PR poate debuta în mai multe moduri, modalitatea de debut neinfluenţând evoluţia ulterioară a bolii (5).

Debutul insidios este cel mai frecvent întâlnit, 60-65% dintre cazuri prezentând un astfel de debut (6).

O anamneză atentă poate uneori identifica, înaintea debutului propriu-zis, intervenţia unor factori favorizanţi, cum ar fi: stressul emoţional, expunerea la frig, traumatismele, infecţiile. Acest lucru este însă mult mai puţin caracteristic decât în cazul LES.

Simptomele iniţiale pot fi sistemice (astenie, subfebrilitate, inapetenţă, transpiraţii, insomnie, simptome musculo-scheletale vagi, pierdere ponderală, chiar fenomene Raynaud etc.) sau articulare (redoare matinală, dureri şi tumefacţii, poliartralgii episodice) (7).

Conturarea tabloului clinic se poate face în săptămâni sau chiar luni, creând astfel probleme serioase în stabilirea diagnosticului precoce şi confuzii în diagnosticul diferenţial.

Boala se cantonează ulterior, de cele mai multe ori, la nivelul articulaţiilor mici ale mâinilor, moment în care redoarea matinală, durerile articulare cu caracter inflamator şi tumefacţiile articulare orientează diagnosticul spre această suferinţă.

Debutul acut sau subacut apare la aproximativ 15-20% dintre cazuri (8). Se caracterizează prin instalarea rapidă, în câteva zile, a durerilor şi tumefacţiilor articulare de obicei asimetrice, interesând articulaţiile mici ale mâinilor, dar şi articulaţii mari, ca genunchii, coatele. Frecvent, aceste simptome sunt acompaniate de febră şi alterarea stării generale. Această modalitate de debut este mai frecventă la copii şi adolescenţi, impunând diagnosticul diferenţial cu reumatismul articular acut. Episodul iniţial poate fi urmat de o lungă perioadă de remisiune şi boala are, frecvent, o evoluţie mai blândă.

Forma cu debut ***mono- sau oligoarticular*** este mai rară şi mai puţin caracteristică. În această formă, articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt pumnul, umerii, genunchii. Boala are mult timp aspectul unei artrite cronice, iar diagnosticul este îngreunat şi de faptul că, cel mai frecvent, în aceste forme factorii reumatoizi (FR) sunt negativi. Acestă formă are o evoluţie mai puţin agresivă şi un prognostic mai bun.

O formă aparte de debut o constituie ***reumatismul palindromic*** (9). Acesta se caracterizează printr-un debut acut, cu dureri, tumefacţii articulare marcate şi impotenţă funcţională care interesează îndeosebi articulaţiile de la mâini, coate, umeri, genunchi, glezne. Episodul durează puţin (de obicei câteva ore, dar există şi situaţii în care poate ţine 2-3 zile) şi se remite complet, fără nici un fel de sechele. Suferinţa poate însă recidiva după intervale variabile de timp (de la câteva săptămâni la câteva luni), iar apoi poate îmbrăca aspectul clasic de PR.

2. AFECTAREA ARTICULARĂ

Manifestările articulare sunt elementele clinice definitorii în PR. Afectarea articulară este de tip ***inflamator***, prezentând modificări caracteristice:

- **Durerea şi redoarea matinală** sunt caracteristice tuturor artropatiilor inflamatorii şi apar practic la toţi pacienţii. Redoarea matinală poate apărea înaintea durerii propriu-zise şi e datorată edemului şi acumulării de lichid sinovial din timpul somnului. Redoarea dispare pe măsură ce edemul şi produşii proinflamatori sunt resorbiţi în circulaţia limfatică şi venoasă, odată cu mişcările musculo-articulare (10). Redoarea este resimţită de către bolnavi ca o senzaţie neplăcută de tensiune şi rigiditate la începutul mişcării şi care dispare pe măsură ce articulaţia respectivă

Scanned with OKEN Scanner

este mobilizată. În PR, redoarea matinală durează cel puţin 45 de minute, dar de cele mai multe ori bolnavii acuză redoare timp de mai multe ore, lucru ce o deosebeşte de cea întâlnită în artroză, în care nu depăşeşte niciodată 30 de minute. Durata redorii este considerată un indicator clinic orientativ asupra activităţii bolii. Durerea are o intensitate variabilă, influenţată de pragul individual, intensitatea fenomenelor inflamatorii, gradul distrucţiilor articulare.

- **Tumefacţia şi căldura** locală sunt consecinţa modificărilor anatomopatologice caracteristice: edem, vasodilataţie, infiltrat inflamator, creşterea cantităţii de lichid sinovial, proliferarea sinovialei etc.
- **Înroşirea tegumentelor** supraiacente este singurul element al inflamaţiei care lipseşte artritei din PR, dar este prezent în atacul acut de gută sau în artritele septice.
- **Lezarea funcţională** apare treptat. La început, limitarea mişcărilor în articulaţia afectată este antalgică, dar pe măsură ce se dezvoltă leziunile cartilaginoase şi osoase, ameninţarea handicapului fizic de diferite grade este tot mai mare.

În plus, afectarea articulară din PR are câteva caracteristici clinice importante:

- *Simetrie* – afectarea unei articulaţii este urmată de afectarea articulaţiei simetrice într-un interval mai mic de trei luni. Excepţiile de la această regulă sunt rare, dar posibile.
- *Aditivitate* – o nouă articulaţie este afectată înainte ca afectarea celei precedente să fie ameliorată. Articulaţiile sunt uneori interesate într-o manieră centripetă (mai întâi mâinile, apoi coatele, şi ulterior umerii). Aceeaşi caracteristică se poate manifesta şi la membrele inferioare, cu extinderea artritei de la articulaţiile piciorului, la genunchi şi apoi la şold.
- *Evolutivitate* – afectarea articulară evoluează cronic spre eroziuni, deformări, anchiloze (11). Chiar dacă îmbracă un caracter ondulant, cu pusee evolutive şi perioade de remisiune, ambele cu durate variabile, în final, în lipsa unui tratament adecvat, boala conduce invariabil la distrucţii articulare severe şi compromite definitiv capacitatea funcţională a articulaţiilor.

Deoarece membrana sinovială este scena pe care se desfăşoară procesul patogenic în PR, articulaţiile care au cel mai mare raport între suprafaţa sinovialei şi cea a cartilajului articular sunt principalele ţinte (tabelul 1).

Astfel, articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt cele diartrodiale şi mai ales articulaţiile mici ale mâinilor: metacarpofalangiene (MCF), interfalangiene proximale (IFP), carpiene, radiocubitocarpiene (RCC), carpometacarpiene (CMC)

Scanned with OKEN Scanner

ARTICULAŢIA	%
MCF, IFP	91
Carp	78
Genunchi	64
Umeri	65
Glezne	50
Picioare	43
Coate	38
Şolduri	17
Temporomandibulară	8
Coloană cervicală	4
Sterno-claviculară	2
Afectări para-articulare	27

Tabelul 1. Afectarea articulară în PR *(după Ruddy S., Harris ED., Sledge CB., Kelly's Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Company, ed.6, 2001, pag. 972).*

(10). Articulaţiile mari (genunchi, şold, coate, umeri) sunt de obicei mai târziu afectate, ele rămânând asimptomatice mai mult timp. Articulaţii fără sinovială (manubrio-sternală, simfiza pubiană, disco-vertebrale) nu sunt afectate de procesul reumatoid.

Modificările din PR nu se datorează însă exclusiv afectărilor articulare. Structurile de vecinătate precum: tendoanele (ale căror teci sunt de asemenea căptuşite cu sinovială), capsula articulară, muşchii, filetele nervoase sunt doar câteva dintre elementele care contribuie suplimentar la alterările complexe ce caracterizează boala.

Mâinile reprezintă sediul celor mai importante şi mai frecvente afectări în PR. Primele manifestări constau în dureri şi tumefacţii la nivelul articulaţiilor RCC, MCF, IFP. Durerea apărută la compresia stiloidei ulnare este considerată un semn precoce (12). Articulaţiile interfalangiene distale (IFD) rămân mult timp indemne, ceea ce constituie un element distinctiv faţă de artrita psoriazică. Astfel, în stadiile iniţiale, tumefacţia articulaţiei IFP, combinată cu lipsa afectării celei distale duce la apariţia „degetelor fuziforme" (fig. 1).

Tumefacţia carpului poate fi acompaniată de chisturi la nivelul tendoanelor muşchilor extensori. Tenosinovita flexorilor degetelor este de asemenea frecventă în PR. Tumefacţia articulaţiilor RCC şi MCF (mai ales II şi III) asociată cu atrofia muşchilor interosoşi, vizibilă pe faţa dorsală a mâinii, duce la apariţia modificării numite „mână în spate de cămilă".

Scanned with OKEN Scanner

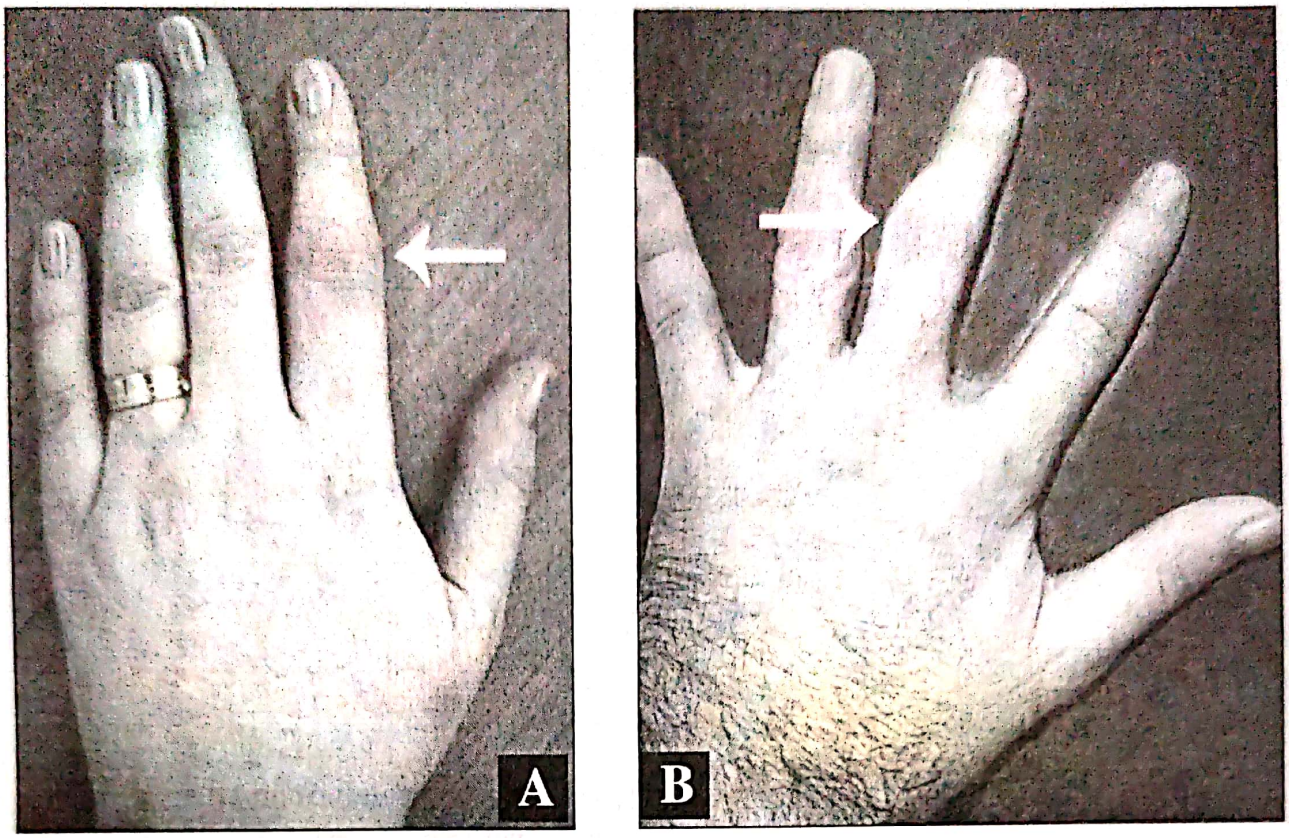


Fig. 1.
Degete fuziforme (tumefacţie importantă la nivelul articulaţiei IFP, aspect normal la articulaţia IFD)

La nivelul degetelor pot apărea mai multe modificări, care, asociate cu slăbiciunea musculară, conduc la afectarea funcţiei de prehensiune (13):

- degete „în gât de lebădă", determinate de flexia IFD şi hiperextensia IFP, dată de laxitatea capsulei şi a ligamentelor colaterale, scurtarea muşchilor interosoşi, care exercită o tracţiune asupra tendoanelor extensorilor (fig. 2).
- degete „în butonieră", determinate de ruptura longitudinală a tendonului extensorului comun al degetelor. Prin această ruptură herniază articulaţia IFP, iar cea IFD ajunge în hiperextensie.

Fig. 2.
Degete „în gât de lebădă"
(hiperextensia articulaţiei IFP şi flexia celei IFD)

Scanned with OKEN Scanner

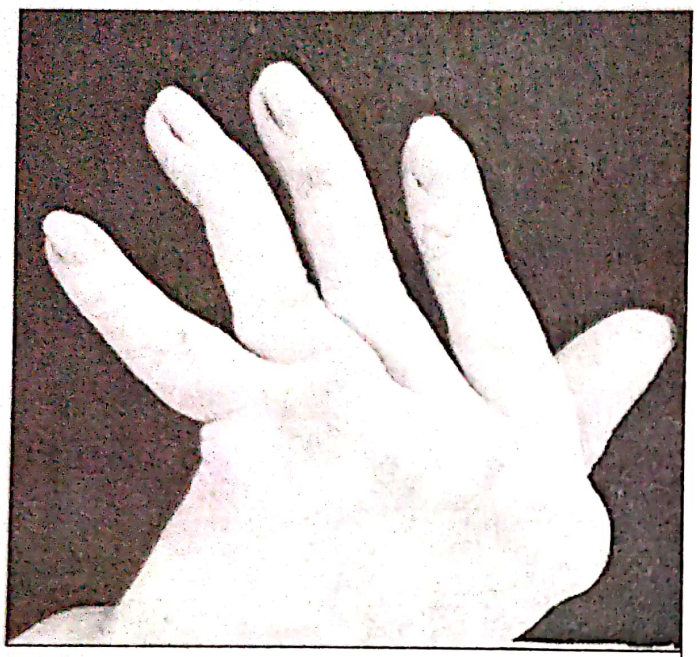


Fig. 3.
Deviaţia ulnară a degetelor „în lan de grâu", degete „în gât de lebădă", tumefacţii la articulaţiile MCF II-IV

• afectarea policelui constă în adducţia exagerată a primului metacarpian, flexia MCF, hiperextensia IF, cu apariţia aspectului de police „în baionetă".

Afectarea carpului este constantă şi caracteristică. Slăbiciunea muşchiului extensor ulnar al carpului şi laxitatea capsulei articulare duce la rotarea oaselor carpiene, primul rând în sens ulnar, iar al 2-lea în sens radial (8). Ca urmare, degetele sunt deviate ulnar, pentru a menţine tendoanele ce se inserează pe falange în linie dreaptă cu radiusul, ducând la aspectul numit „în lan de grâu" sau „ca spicele în bătaia vântului" (fig. 3). Aceasta este una dintre cele mai tipice deformări ce apare în PR, iar severitatea sa este variabilă (fig. 4).

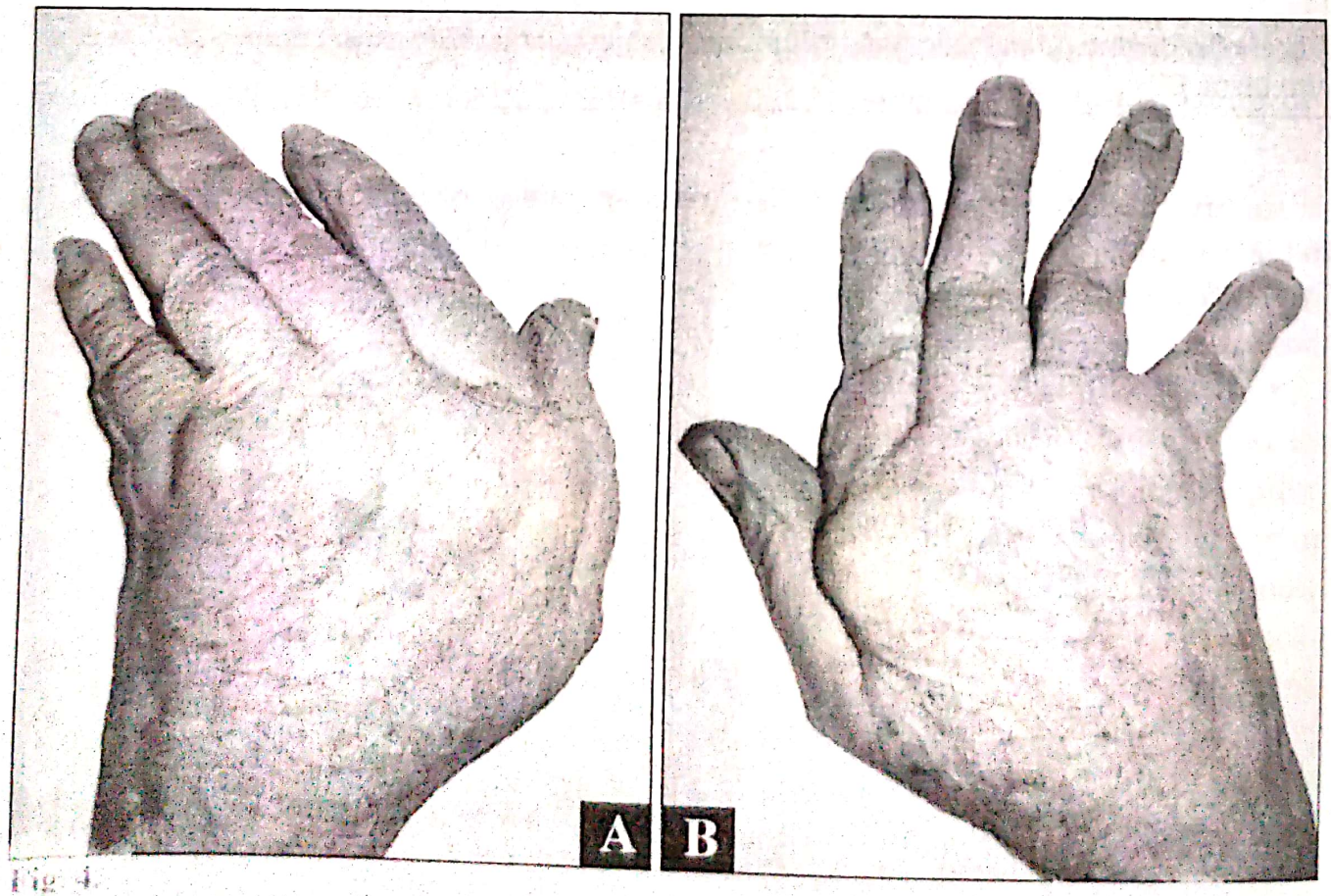


Fig. 4.
Deviaţia ulnară a degetelor de la ambele mâini, degete „în gât de lebădă" II-IV, tumefacţii MCF, atrofie de interosoşi

Scanned with OKEN Scanner

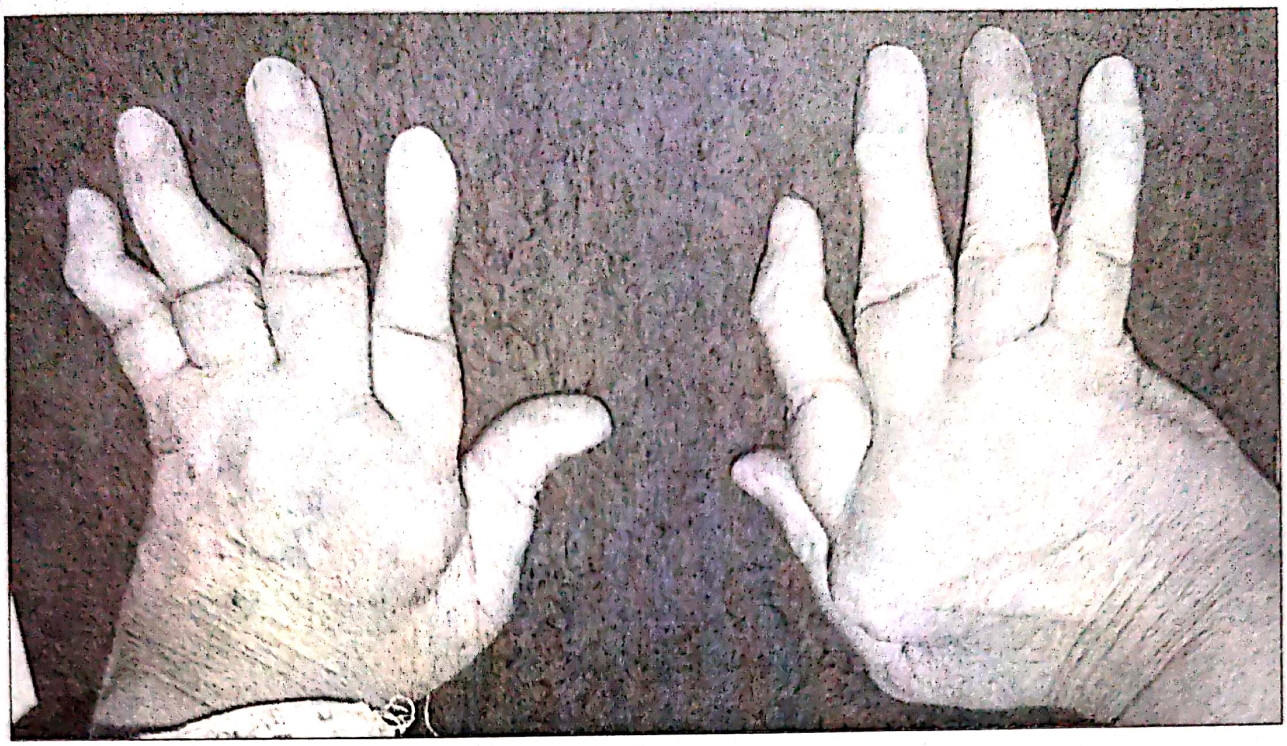


Fig. 5.
Mână în „labă de cârtiţă“ (deviaţia extremă laterală a degetelor, mai evidentă la mâna dominantă, subluxaţia policelui, tumefacţie la articulaţiile MCF II-IV, atrofie de interosoşi)

Când integritatea articulaţiei radio-ulnare este alterată şi ligamentul colateral al ulnei se rupe, capul ulnei se deplasează dorsal şi poate fi palpat (13). În cazurile severe, deformările mâinilor devin extreme, unghiul pe care degetele îl fac cu axul lung al palmei putând depăşi 60°. Se produce subluxaţia primelor falange pe metacarpiene, alunecarea laterală a tendoanelor extensorilor, modificări care, în timp, duc la anchiloză. Deformarea mai este cunoscută ca mâna în „labă de cârtiţă“ şi capacitatea de prehensiune a mâinilor este complet compromisă (fig. 5).

Uneori deviaţia laterală este mai accentuată la unele dintre degete (fig. 6). Pe măsură ce boala avansează, distrucţiile severe cartilaginoase şi osoase conduc la deformări importante, cu rezorbţii osoase ce pot duce la telescopări de degete (14).

Inflamaţia de la nivelul carpului şi lipsa de elasticitate a ligamentului transvers al carpului provoacă compresia nervului median la trecerea sa prin canalul carpian, generând „sindromul de canal carpian“, caracterizat prin dureri şi parestezii în teritoriul nervului median (degetele I, II, III şi jumătate din IV), dureri ce pot fi exacerbate de percuţia pe faţa palmară a carpului (semnul Tinnel) sau de flexia exagerată la nivelul pumnului (manevra Phalen). În timp poate apărea atrofia eminenţei tenare.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 6.
Degete deviate ulnar în mod inegal, degete „în gât de labădă", atrofie de interosoşi

Cotul este frecvent afectat, limitarea extensiei şi bursitele olecraniene fiind cele mai frecvente manifestări. Cel mai adesea, bolnavii aleg o poziţie în semi-flexie, antalgică, durerile fiind accentuate de extensia antebraţului. Primele semne de afectare la acest nivel sunt determinate de acumularea excesivă de lichid sinovial, între olecranon şi epicondilii laterali (9). Eroziunile de la cot sunt prezente la peste jumătate dintre bolnavi după cel puţin 15 ani de evoluţie (15). În cazuri severe, se poate produce compresia nervului radial.

La nivelul ***umerilor*** sunt afectate: articulaţia gleno-humerală, acromio-claviculară (mai rar), bursele, calota rotatorilor. Tumefacţia regiunii anterioare a umărului este dată de obicei de bursita subacromială şi mai rar de afectarea articulaţiei gleno-humerale. La nivelul umărului, bolnavii adoptă o poziţie antalgică, cu o uşoară flexie şi rotaţie internă, reducând astfel presiunea intra-articulară. Studiile clinice au arătat că, după cel puţin 15 ani de evoluţie, peste jumătate dintre bolnavi au leziuni erozive şi la acest nivel (16). Afectarea umerilor se soldează în timp cu limitarea de grade diferite a mobilităţii acestor articulaţii.

Gleznele şi picioarele sunt mai frecvent afectate decât s-a considerat în trecut. Gleznele sunt afectate doar în formele severe de boală, tumefacţia perimaleolară fiind semnul clinic cel mai sugestiv. Tendinita achiliană şi bursita retrocalcaneană au fost de asemenea descrise la pacienţii cu PR (9). Dezvoltarea nodulilor reumatoizi la nivelul tendonului lui Achille poate produce ruptura acestuia.

Peste o treime dintre pacienţii cu PR au modificări la nivelul picioarelor, chiar dacă această localizare nu este întotdeauna lezată de la debut. Articulaţiile metatarsofalangiene (MTF) sunt cel mai frecvent afectate, urmate de articulaţia subtalară (17). Dintre articulaţiile MTF, cele de la degetele II-IV sunt mai des implicate, în timp ce articulaţia MTF a halucelui apare mai tardiv, element de diferenţiere cu artropatia gutoasă.

Scanned with OKEN Scanner

O deformare frecvent întâlnită la degetele de la picioare, dar nespecifică pentru PR este cea „în ciocan". Ea este determinată de subluxaţia primei falange pe metatarsianul corespunzător şi fixarea în flexie a articulaţiei IFP.

Hallux valgus poate apărea în formele evoluate (fig. 7). Repartiţia nefiziologică a sarcinilor pe suprafaţa plantară poate duce la formarea durioamelor (18).

Deformările de la nivelul picioarelor sunt evidente după cel puţin 5 ani de evoluţie (9).

Genunchii sunt frecvent afectaţi, dar severitatea acestei interesări este extrem de variabilă. În stadiile iniţiale, pe lângă durere, apare tumefacţia, cu şoc rotulian prezent, expresie a acumulării de lichid sinovial. Acest lucru duce la limitarea mobilităţii, cu imposibilitatea unei extensii complete a genunchiului.

Presiunea intraarticulară crescută poate conduce la împingerea lichidului spre compartimentul articular posterior, de unde nu se mai poate întoarce, deoarece intervine un mecanism de supapă. În acest mod se formează un chist popliteu numit chist Baker (10). Dacă presiunea continuă să crească, acesta se poate rupe şi poate fuza în musculatura posterioară a coapsei, generând un tabloul clinic ce poate preta la confuzie cu tromboflebita profundă. Pacienţii pot sesiza uneori o durere apărută brusc în molet, urmată de tumefierea gambei. Ecografia este cea mai utilă metodă pentru a face diagnosticul diferenţial.

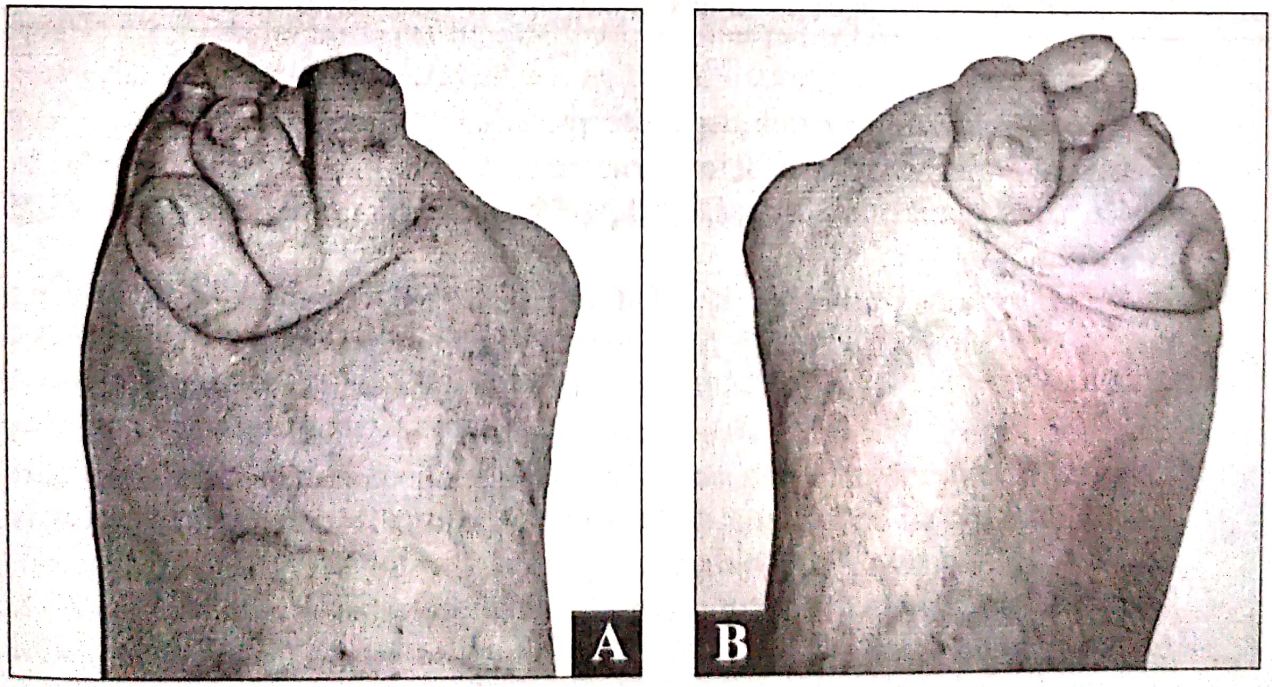


Fig. 7.
Picioare deformate complex în PR (hallux valgus extrem, degete deviate în sensuri diferite, degete „în ciocan", durioame pe faţa dorsală a degetelor în dreptul articulaţiilor IFP)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8.
Deformare severă *genu varum* care conduce la inegalitatea membrelor inferioare

Atrofia muşchiului cvadriceps este precoce.

În stadiile avansate apar deformările care, de cele mai multe ori, conduc la *genu varum* şi mai rar la *genu valgum* (fig. 8). Fixarea în flexie poate fi de asemenea prezentă.

Şoldul este mai rar afectat la debut, articulaţia coxo-femurală nefiind foarte bogată în sinovială. În timp însă poate apărea coxita reumatoidă, a cărei severitate este remarcabilă. Limitarea rotaţiei interne este unul dintre semnele precoce. Durerile sunt de obicei foarte intense şi apar atât la mers, cât şi în repaus. Mersul şchiopătat este una dintre consecinţele cel mai rapid observate. Suferinţa se poate acompania de bursită trohanteriană şi tardiv de protruzia capului femural. O altă complicaţie redutabilă este necroza de cap femural, favorizată de utilizarea glucocorticoizilor. De altfel, există date care arată că, după 15 ani de evoluţie, 31% dintre pacienţii cu PR seropozitivă au modificări radiografice severe la nivelul şoldului (19). O dată apărută, afectarea articulaţiei coxo-femurale progresează rapid, fiind puţin influenţată de tratament şi necesitând de cele mai multe ori protezare.

Scanned with OKEN Scanner

Articulaţia temporo-mandibulară este destul de frecvent afectată. În acest caz apar dureri, exacerbate de masticaţie, afectarea mobilităţii cu dificultate la închiderea gurii, crepitaţii. Tomografia computerizată sau rezonanţa magnetică nucleară evidenţiază eroziuni sau geode. Au fost raportate asocieri ale acestei localizări cu obstrucţia de căi aeriene superioare (9).

Coloana cervicală reprezintă singurul segment al coloanei vertebrale interesat în PR. Această localizare apare mai ales la pacienţii cu o durată lungă a bolii, afectări poliarticulare, dar şi extra-articulare, factori reumatoizi pozitivi şi supuşi corticoterapiei (9).

Distrucţia articulaţiilor interapofizare determină subluxaţii, listezis şi instabilitate la nivelul coloanei cervicale (20). Cel mai frecvent afectată este articulaţia atlanto-axială. Ruptura sau laxitatea ligamentelor, fractura procesului odontoid pot produce deplasarea atlasului, cel mai frecvent anterior, dar şi posterior sau vertical. Subluxaţia cervicală se manifestă prin durere iradiată ascendent spre occiput, parestezii la nivelul umerilor şi braţelor apărute la mişcările capului, sau în cazuri severe, tetrapareză spastică lent progresivă (6).

La examenul clinic se observă pierderea lordozei occipito-cervicale, limitarea mobilităţii. Pe radiografia de profil, cu capul flectat anterior, se vede un spaţiu de peste 3 mm între procesul odontoid şi arcul axisului. La cei cu manifestări neurologice prognosticul e sever.

Dureri pot apărea şi la celelalte niveluri ale coloanei vertebrale, dar în spatele lor se ascund alte cauze, mai mult sau mai puţin asociate cu PR: osteoporoza cu tasări vertebrale (favorizată de boală, imobilizare prelungită, corticoterapie etc.), spondiloza, discopatii de etiologii multiple.

3. AFECTĂRI EXTRA-ARTICULARE

Manifestările extra-articulare din PR apar la un procent semnificativ de bolnavi, aproape 40%, dar sunt foarte diferite ca expresie şi severitate (21). Aceste manifestări clinice apar cu o frecvenţă egală la ambele sexe, precum şi la toate vârstele. Unele complicaţii pot fi fatale, astfel încât mortalitatea la aceşti pacienţi este de trei ori mai mare decât la cei care nu prezintă astfel de afectări (22, 23).

Numărul şi severitatea manifestărilor extra-articulare depind de durata şi severitatea bolii. Ele apar de obicei la bolnavii cu: titru mare de FR, complement seric scăzut, complexe imune circulante în concentraţie crescută, Ac anti-nucleari pozitivi şi crioglobuline prezente (24).

Leziunile sistemice sunt determinate de infiltrate limfoplasmocitare sau procese vasculitice (25).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.
Noduli reumatoizi situaţi în vecinătatea articulaţiilor MCF şi IFP

Debutul bolii se însoţeşte frecvent, aşa cum am arătat, de ***simptome constituţionale nespecifice.*** Acestea pot acompania şi puseele de acutizare ale bolii.

Nodulii reumatoizi reprezintă cea mai frecventă manifestare extra-articulară. Din punct de vedere histologic, nodulii reumatoizi nu au o expresie specifică, sunt centraţi de o arteriolă şi cuprind o zonă centrală de necroză, ce include resturi celulare, fibre de colagen şi reticulină, înconjurată de o „coroană" de fibroblaşti distribuiţi în palisadă şi la periferie o zonă bogată în limfocite (26).

Ei apar la 20-35% dintre pacienţii cu PR şi sunt localizaţi cel mai adesea pe suprafeţele de extensie (olecran, ulna proximală), de presiune, burse, tendoane şi în vecinătatea articulaţiilor afectate (fig. 9 şi 10). Ei sunt situaţi subcutan, au o consistenţă variabilă (de la moale la elastică), pot fi mobili sau aderenţi la periost sau tendoane. Au dimensiuni diferite (de la câţiva mm la câţiva centrimetri) sau pot fi multicentrici.

Se pot infecta sau pot fistuliza. Ei pot avea uneori şi alte localizări: la nivelul laringelui, sclerelor, cordului, plămânilor, pleurei, rinichilor şi extrem de rar la nivelul leptomeningelui sau corpilor vertebrali (21).

Pacienţii cu noduli reumatoizi au aproape întotdeauna FR în ser şi prezintă forme erozive, mai agresive de boală şi o frecvenţă mai mare a altor manifestări extra-articulare.

Odată cu generalizarea tratamentului cu methotrexat, incidenţa nodulilor reumatoizi a manifestat în mod paradoxal o tendinţă de creştere (27, 28).

Vasculita reprezintă un termen care cuprinde un grup de manifestări extra-articulare determinate de inflamaţia vaselor din diferite teritorii.

Această complicaţie apare mai frecvent la bărbaţi, cu forme severe, erozive, ce asociază şi alte manifestări extra-articulare. Paraclinic, aceşti pacienţi prezintă titru mare de FR, un sindrom biologic inflamator nespecific intens, anemie, trombocitopenie (29,30). Spre deosebire de majoritatea pacienţilor cu PR, la cei cu vasculită sistemică este scăzut complementul seric, iar complexele imune circulante au un titru crescut. Crioglobulinele sunt de asemenea mai frecvent detectate.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 9.
Noduli reumatoizi situaţi în vecinătatea articulaţiilor MCF şi IFP

Debutul bolii se însoţeşte frecvent, aşa cum am arătat, de ***simptome constituţionale nespecifice.*** Acestea pot acompania şi puseele de acutizare ale bolii.

Nodulii reumatoizi reprezintă cea mai frecventă manifestare extra-articulară. Din punct de vedere histologic, nodulii reumatoizi nu au o expresie specifică, sunt centraţi de o arteriolă şi cuprind o zonă centrală de necroză, ce include resturi celulare, fibre de colagen şi reticulină, înconjurată de o „coroană" de fibroblaşti distribuiţi în palisadă şi la periferie o zonă bogată în limfocite (26).

Ei apar la 20-35% dintre pacienţii cu PR şi sunt localizaţi cel mai adesea pe suprafeţele de extensie (olecran, ulna proximală), de presiune, burse, tendoane şi în vecinătatea articulaţiilor afectate (fig. 9 şi 10). Ei sunt situaţi subcutan, au o consistenţă variabilă (de la moale la elastică), pot fi mobili sau aderenţi la periost sau tendoane. Au dimensiuni diferite (de la câţiva mm la câţiva centrimetri) sau pot fi multicentrici.

Se pot infecta sau pot fistuliza. Ei pot avea uneori şi alte localizări: la nivelul laringelui, sclerelor, cordului, plămânilor, pleurei, rinichilor şi extrem de rar la nivelul leptomeningelui sau corpilor vertebrali (21).

Pacienţii cu noduli reumatoizi au aproape întotdeauna FR în ser şi prezintă forme erozive, mai agresive de boală şi o frecvenţă mai mare a altor manifestări extra-articulare.

Odată cu generalizarea tratamentului cu methotrexat, incidenţa nodulilor reumatoizi a manifestat în mod paradoxal o tendinţă de creştere (27, 28).

Vasculita reprezintă un termen care cuprinde un grup de manifestări extra-articulare determinate de inflamaţia vaselor din diferite teritorii.

Această complicaţie apare mai frecvent la bărbaţi, cu forme severe, erozive, ce asociază şi alte manifestări extra-articulare. Paraclinic, aceşti pacienţi prezintă titru mare de FR, un sindrom biologic inflamator nespecific intens, anemie, trombocitopenie (29,30). Spre deosebire de majoritatea pacienţilor cu PR, la cei cu vasculită sistemică este scăzut complementul seric, iar complexele imune circulante au un titru crescut. Crioglobulinele sunt de asemenea mai frecvent detectate.

Scanned with OKEN Scanner

Vasculita se poate exprima prin mai multe moduri:

- arterită distală cu eroziuni, ulceraţii punctiforme sau chiar gangrene;
- ulceraţii cutanate;
- purpură palpabilă;
- neuropatie periferică (vasculită de *vasa nervorum*);
- arterite viscerale (la nivel cardiac, pulmonar, digestiv, renal, hepatic etc.).

Din punct de vedere histologic, vasculita reumatoidă este o panarterită, în infiltratul inflamator domină mononuclearele, iar necroza fibrinoidă se întâlneşte în leziunile active.

Incidenţa crescută a infecţiilor, afectarea unor organe vitale, lipsa de răspuns la tratament sunt elemente care cresc mortalitatea în rândul acestor bolnavi (29).

Afectarea pulmonară

Există o discrepanţă între frecvenţa mare cu care s-au găsit modificări pulmonare la necropsiile pacienţilor cu PR (până la 70%) şi expresia clinică a

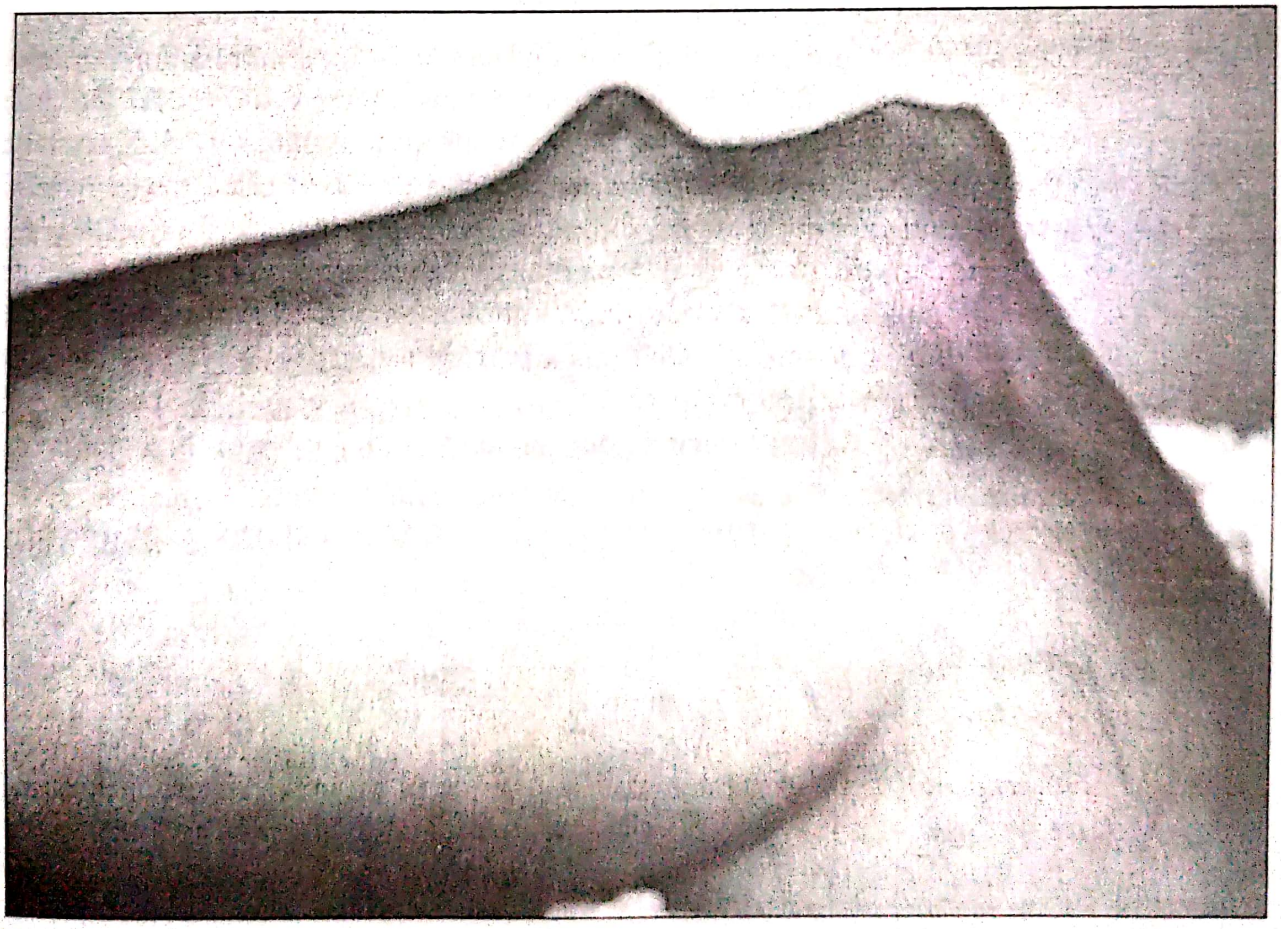


Fig. 10.
Noduli reumatoizi situaţi în vecinătatea olecranului şi pe ulna proximală

Scanned with OKEN Scanner

acestora (31). Afectarea pulmonară este mai frecventă la bărbaţi şi se poate manifesta în mai multe moduri:

- *Pleurezia* este cel mai des întâlnită, dar şi ea este rar diagnosticată clinic. Revărsatul lichidian poate fi uni sau bilateral şi de obicei este redus cantitativ. Lichidul pleural are următoarele caracteristici: exudat, glucoză în cantitate scăzută (10-50 mg/dl), proteine crescute (peste 4 g/dl), celularitate bogată cu predominanţa mononuclearelor, LDH crescut, complement scăzut, FR prezent (10). Spre deosebire de alte pleurezii în care concentraţia de glucoză este scăzută (de exemplu cea tuberculoasă), în PR cauza este necunoscută, una dintre ipoteze fiind o alterare a mecanismelor de transport al glucozei la nivel pleural (32).
- *Fibroza interstiţială* este probabil datorată unei reactivităţi crescute a celulelor mezenchimale (33, 34). Tratamentul pe termen lung cu methotrexat poate fi de asemenea o cauză a acestei manifestări, iar fumatul este un factor agravant. Din punct de vedere clinic, fibroza interstiţială pulmonară din PR nu se deosebeşte de alte cauze de fibroză (35). Introducerea unor metode moderne de diagnostic, precum tomografia computerizată de înaltă rezoluţie, permite diagnosticarea mai bună a acestei manifestări (36). Totuşi, ea este evidenţiată rar în primii 5 ani de evoluţie a PR.
- *Nodulii pulmonari* pot fi unici sau multipli, sunt în general asimptomatici şi apar exclusiv la pacienţii cu forme sero-pozitive de boală. Cel mai adesea, aceşti pacienţi prezintă şi noduli subcutanaţi (9). Localizarea pulmonară predilectă a nodulilor reumatoizi este periferică sau la nivelul lobilor superiori. Uneori diagnosticul diferenţial necesită biopsierea lor.
- *Pneumotoraxul* poate fi determinat de ruptura pleurei favorizată de situarea subpleurală a nodulilor pulmonari.
- *Bronşiolita* se manifestă clinic prin febră, tuse, dispnee şi poate duce la insuficienţă respiratorie severă.
- *Arterita* de vase pulmonare duce în timp la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare.
- *Obstrucţia respiratorie înaltă* apare prin afectarea articulaţiilor cricoaritenoidiene.
- *Sindromul Caplan* este o entitate rară astăzi, cu valoare mai mult istorică care a fost descrisă în 1953 la minerii ce asociau o pneumoconioză cu PR şi eventual noduli reumatoizi la nivel pulmonar (37).

Afectarea cardiacă poate fi astăzi mai uşor pusă în evidenţă cu ajutorul ecocardiografiei sau biopsiei miocardice prin cateterism cardiac (38).

- *Pericardita* a fost prezentă în 50% dintre cazuri la necropsie, dar şi ea este rar evidenţiabilă clinic. Lichidul pericardic are aceleaşi caracteristici cu cel pleural. Tamponada sau pericardita constrictivă sunt extrem de rare (39).

Scanned with OKEN Scanner

- *Miocardita* poate fi granulomatoasă sau interstiţială. Nodulii reumatoizi localizaţi la nivel miocardic pot genera tulburări de ritm sau de conducere.
- *Endocardita* este determinată de localizarea nodulilor reumatoizi la nivelul valvelor, fapt ce poate genera stenoze sau insuficienţe, localizate mai ales la valva aortică.
- *Vasculita conorară* poate produce angină sau chiar infarct miocardic. În PR procesul de ateroscleroză este accentuat, ca şi în alte boli inflamatorii cronice (40).

Afectarea renală se poate produce prin vasculită, prezenţa nodulilor reumatoizi la nivelul parenchimului renal, apariţia amiloidozei şi mai ales ca urmare a tratamentului (AINS, săruri de aur, D-penicillamina, ciclosporina) (17, 41). PR este, de altfel, cea mai importantă cauză de amiloidoză secundară. Amiloidoza este de tip AA, iar manifestările clinice constau în proteinurie (uneori cu caracter nefrotic) şi insuficienţă renală.

Afectarea neurologică se poate produce prin mai multe mecanisme. Vasculita de *vasa nervorum* se manifestă prin polinevrite senzitive sau motorii exprimate prin parestezii, paralizii, areflexie, amiotrofie. Procesele compresive exercitate asupra unor structuri nervoase (sindromul de canal carpian cu efectarea nervului median, compresie medulară ca urmare a subluxaţiei atlanto-axiale) reprezintă un alt mecanism prin care pot apărea manifestări neurologice, uneori de mare gravitate. Foarte rar se poate întâlni infiltrarea meningelui sau vasculită la nivelul sistemului nervos central (42).

Afectarea oculară este mai frecventă la femei şi constă în:

- keratoconjunctivita sicca în cazul asocierii cu sindromul Sjögren. Clinic se exprimă prin usturimi, senzaţia de corp străin la nivel ocular, afectarea acuităţii vizuale. Unii autori au arătat că această complicaţie apare la peste 30% dintre bolnavi (43).
- irita, iridociclita sunt rare şi au în general o evoluţie favorabilă.
- episclerita, sclerita nu afectează acuitatea vizuală şi se pot corela cu activitatea clinică a bolii (9). Scleromalacia perforans apare ca urmare a localizării unui nodul reumatoid sub scleră, cu perforarea acesteia şi hernierea în afara globului ocular (21).
- vasculita retiniană este de asemenea o manifestare rar întâlnită în PR.
- unele dintre medicamentele folosite în tratamentul PR pot genera reacţii adverse la nivel ocular. Corticosteroizii favorizează apariţia cataractei, iar hidroxiclorochina poate duce la o retinopatie ireversibilă cu pierderea acuităţii vizuale.

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea digestivă este cel mai frecvent consecinţa terapiei. AINS şi cortizonicele pot determina numeroase reacţii adverse la nivelul tractului digestiv, de la eroziuni, ulceraţii, până la ulcere complicate. Methotrexatul, leflunomidul, ciclosporina pot produce afectare hepatică. Vasculita mezenterică este rareori întâlnită în PR, hepatomegalia apare la mai puţin de 20% dintre pacienţi (6).

Sindromul Felty constă în triada: PR, splenomegalie, neutropenie. Acest sindrom reprezintă o complicaţie redutabilă a bolii, care apare în formele cu evoluţie îndelungată şi este mai frecventă la femei (44). Uneori asociază şi anemie, trombopenie, hepatomegalie cu alterarea funcţiei hepatice, ulceraţii pe membrele inferioare sau adenopatie. Din fericire, nu este descris la mai mult de 1% dintre pacienţi. De cele mai multe ori, în momentul apariţiei sindromului Felty, boala este mai puţin activă la nivel articular. Citopenia este consecinţa hipersplenismului. În cazul infecţiilor severe datorate neutropeniei, splenectomia poate avea efecte benefice.

O altă asociere clinică posibilă în PR şi cunoscută sub numele de ***sindrom pseudo-Felty*** constă într-un sindrom limfoproliferativ cronic cu limfocite mari, granulare, neutropenie, splenomegalie, infecţii piogene recurente (9, 45). Acesta poate apărea mai devreme în evoluţia bolii, la pacienţi cu forme mai puţin agresive din punct de vedere articular.

Afectarea osoasă

Principalele forme ale pierderii de os în PR sunt: osteopenia juxtaarticulară şi eroziunile subcondrale (marginale sau focale) localizate la situsurile inflamaţiei active, precum şi osteoporoza periferică sau generalizată, toate responsabile de durere, deformare articulară şi afectare funcţională în asociere cu risc crescut de fracturi osoase (46).

Dintre mecanismele celulare ale pierderii de os în PR, o valoare majoră se acordă invadării cartilajului şi osului subcondral de către panusul sinovial, precum şi osteoclastogenezei locale modulate de citokine (47, 48). Alte mecanisme ale pierderii de os în PR sunt reprezentate de medicamente (glucocorticoizi, methotrexat, ciclosporina A), statusul hormonal şi imobilizarea.

Afectarea musculară exprimată prin slăbiciune musculară este frecventă în PR. Cauzele sunt multiple: atrofia fibrelor musculare, miozită inflamatorie nespecifică, efectele terapiei (corticosteroizi, hidroxiclorochină, D-penicilamină).

Scanned with OKEN Scanner

4. EVOLUŢIE, COMPLICAŢII ŞI PROGNOSTIC

Netratată corespunzător, PR are o evoluţie progresivă, în care perioadele de exacerbare alternează cu cele de remisiune.

La nivel articular, o articulaţie afectată va fi permanent sub ameninţarea distrucţiilor osteo-cartilaginoase, a alterărilor funcţionale şi a handicapului fizic. S-au descris însă şi forme cu o evoluţie foarte lentă sau chiar forme autolimitate (8).

Prezenţa manifestărilor extra-articulare alterează semnificativ evoluţia bolii.

La aceste complicaţii se adaugă incidenţa crescută cu care bolnavii cu PR fac infecţii sau boli neoplazice (mai ales limfoproliferări maligne), comparativ cu populaţia generală (49, 50).

Există numeroase studii care au arătat că mortalitatea este crescută în rândul pacienţilor cu PR, dar cifrele oferite de aceste studii sunt diferite. În ansamblu, se consideră că aceşti pacienţi au o mortalitate cu 38% mai mare decât populaţia generală (4, 51). Cu alte cuvinte, o femeie de 50 de ani cu PR are o speranţă de viaţă cu 4 ani mai mică decât una care nu este afectată de această boală.

Evaluarea prognosticului şi identificarea precoce a factorilor care îl influenţează în sens negativ a devenit o necesitate în ultima vreme, pe măsură ce mijloace terapeutice eficace, dar şi foarte costisitoare, sunt tot mai folosite. O astfel de modalitate de evaluare ar fi extrem de utilă în identificarea pacienţilor care ar trebui trataţi agresiv încă de la început.

Astfel, multe studii şi-au propus evaluarea factorilor care anunţă o formă agresivă de boală, concentrându-se mai ales asupra celor care pot fi îndepărtaţi. Se consideră că cei mai importanţi factori care influenţează prognosticul funcţional al bolnavilor cu PR sunt (8, 9):

- *vârsta şi sexul* – pacienţii cu un debut al bolii după vârsta de 65 de ani, precum şi femeile au o capacitate funcţională mai mică după trei ani de evoluţie a bolii (52, 53);
- *prezenţa terenului genetic* reprezentat de epitopul reumatoid (54);
- apariţia precoce a *eroziunilor* articulare şi progresia lor rapidă;
- afectarea unui *număr mare* de articulaţii;
- *activitatea bolii;*
- prezenţa *FR;*
- prezenţa *manifestărilor extra-articulare;*
- *statusul socio-economic.*

FR reprezintă încă cel mai important factor de prognostic, mai ales în cazul FR de tip IgM (55, 56). Ac anti-CCP promit a avea valoare nu doar în

Scanned with OKEN Scanner

diagnosticul precoce, ci şi în aprecierea evoluţiei bolii. Există deja câteva studii care arată că prezenţa şi titrul acestor Ac se corelează cu gradul leziunilor articulare (57, 58). În asocierea cu titrul FR de tip IgM, această corelaţie e şi mai semnificativă.

5. METODE DE EVALUARE CLINICĂ

Ultimele două decenii au adus progrese importante nu doar în etiologia şi patogenia PR, ci şi în evaluarea activităţii clinice a bolii. Nevoia unor metode clinice riguroase de evaluare a început să fie resimţită atât în activitatea practică curentă, cât mai ales în cercetare.

Dezvoltarea conceptului de „medicină bazată pe dovezi" a impus norme extrem de bine definite pentru validarea studiilor clinice. Apariţia unui număr mare de noi produse terapeutice a căror eficienţă trebuie evaluată complex, prin metode calitative, cantitative, standardizate şi reproductibile, a constituit un motiv suplimentar pentru dezvoltarea acestor metode (59).

Pe de altă parte, PR este o boală cu un tablou clinic complex şi foarte variat, atât de la un pacient la altul, cât şi de la o etapă evolutivă la alta. La acest tablou clinic se adaugă şi lipsa unor teste paraclinice cu o mare sensibilitate sau specificitate. Toate acestea fac din evaluarea PR o tentativă dificilă, imposibil de realizat numai cu un singur parametru. Neomogenitatea parametrilor urmăriţi în diferite studii clinice, necesitatea realizării metaanalizelor au impus stabilirea unor metode uniforme, general valabile.

Astfel, la Conferinţa asupra metodelor de evaluare a PR în studii clinice (Outcome Measures in Rheumathoid Arthritis Clinical Trials – OMERACT), desfăşurată la Maastricht în 1992, a fost realizat un consens în această privinţă (60). Cu acest prilej, a fost definit un set minim de variabile care trebuie urmărite şi s-a realizat standardizarea tehnicilor de măsurare. În plus, s-au definit nişte indici complecşi, care combină mai mulţi parametri şi simplifică mult aprecierea globală, reducând-o la o singură cifră.

American College of Rheumatology (ACR) a stabilit setul de parametri obligatoriu de urmărit în PR, acesta fiind reprezentat de (61):

- numărul de articulaţii tumefiate;
- numărul de articulaţii dureroase;
- evaluarea durerii de către pacient;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- evaluarea globală a activităţii bolii de către medic;
- măsurarea reactanţilor de fază acută;
- evaluarea funcţională;
- evaluarea radiologică (pentru studii mai lungi de un an).

Scanned with OKEN Scanner

1. Numărul de articulaţii dureroase şi tumefiate poate fi determinat în mai multe moduri:

- *Indexul articular Ritchie:* numără 53 de articulaţii, inclusiv articulaţiile de la picioare (62). Este o metodă sensibilă, cu o bună reproductibilitate în cazul unui singur evaluator, dar variaţiile inter-observatori pot fi mari. Evaluarea sensibilităţii se face pe o scală de la 0 la trei (0 = fără durere, 1 = durere la palpare, 2 = durere şi grimasă, 3 = grimasă şi retragere).
- *Indexul de tumefiere articulară 44* este asemănător cu indexul Ritchie, dar se elimină nouă dintre articulaţiile greu de evaluat. Tumefierea se apreciază pe o scală 0 – 1 (0 = fără tumefiere, 1 = tumefiere).
- *Indexul articular 28* este rapid şi uşor de manevrat, utilizează 28 de articulaţii importante, dar ignoră articulaţiile gleznei şi articulaţiile de la picioare (63, 64). Durerea (mai sensibilă) şi tumefacţia (legată de reactanţii de fază acută şi progresia radiologică) sunt evaluate separat. Este util în studii clinice, dar în practica curentă trebuie evaluate şi articulaţiile de la picioare. Durerea şi tumefacţia se măsoară pe o scală 0 – 1 (0 = fără durere, 1 = durere, 0 = fără tumefacţie, 1 = cu tumefacţie). Cele două scoruri se însumează.

2. Evaluarea durerii şi a activităţii globale a bolii

Durerea şi activitatea globală a bolii pot fi evaluate (de pacient sau de medic) prin trei metode: *scală vizuală analogă* (100 mm, e foarte răspândită, uşor de utilizat, sensibilă), *scala gradată numerică* (e de preferat la cei cu un grad redus de instrucţie), *scală gradată verbală* (1 = asimptomatic, 2 = uşor, 3 = moderat, 4 = sever, 5 = foarte sever) (62).

3. Reactanţii de fază acută

Cei mai utilizaţi reactanţi de fază acută sunt VSH (mm/h) şi CRP (determinată prin nefelometrie sau ELISA şi exprimată în mg/L). Aceşti parametri ai inflamaţiei sunt nespecifici, dar se corelează cu alte variabile ale bolii, sunt sensibili şi accesibili (65). În timp se corelează şi cu modificările radiologice. VSH reflectă activitatea bolii în ultimele săptămâni, iar CRP reflectă activitatea bolii pe termen scurt (66).

4. Măsurători funcţionale

Indicele funcţional HAQ (Health Assessment Questionnaire) este un chestionar de evaluare personală care conţine întrebări legate de capacitatea pacientului respectiv de a desfăşura activităţi zilnice în ultima săptămână (Anexa 2) (67).

Scanned with OKEN Scanner

Este foarte utilizat pentru a aprecia eficienţa unei terapii pe termen scurt şi chiar pentru a prezice prognosticul funcţional. Este scurt şi uşor de utilizat. Interpretarea HAQ depinde de stadiul bolii.

5. Indicii de măsurare a activităţii bolii

Aceşti indici combină într-un singur parametru mai multe aspecte legate de starea clinică şi biologică a pacientului. Ei sunt deosebit de utili în studiile clinice, unde măsurarea combinată a activităţii bolii creşte compatibilitatea dintre grupurile de pacienţi şi capacitatea de a detecta diferenţele dintre aceste grupuri (68).

- *Formula DAS (Disease Activity Score)* este un scor calculat prin metode statistice care combină date clinice (numărul de articulaţii dureroase şi tumefiate, aprecierea activităţii clinice globale efectuată de pacient) cu date paraclinice (VSH). Există mai multe formule pentru DAS (tabelul 2) (69).

Avantajele acestui indice sunt: simplitatea, accesibilitatea, rezultate valide, reproductibile. Există astăzi instrumente speciale de calcul sau programe de calculator care permit obţinerea DAS într-un timp foarte scurt.

- ***Aprecierea personală a activităţii bolii RADAI (Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index)*** este un index complex de apreciere a activităţii bolii de către bolnav, care combină date trecute şi prezente legate de durere, redoare matinală, număr de articulaţii interesate (Anexa) (70). Scurtul chestionar este uşor de utilizat, valid, sensibil şi este util în studii observaţionale pe termen lung, când sunt necesare evaluări clinice frecvente.

DAS original cu 3 variabile:	TEN28 = index articular 28-durere
$0.53938\sqrt{(RAI)}+0.06465(SW44)+0.330\log(ESR)+0.224$	
DAS original cu 4 variabile:	SW28 = index articular 28-tumefiate
$0.53938\sqrt{(RAI)}+0.06465(SW44)+0.330\log(ESR)+0.00722(GH)$	
DAS28 cu 3 variabile:	SW44 = index articular 44-tumefiate
$[0.56\sqrt{(TEN28)}+0.28\sqrt{(SW28)}+0.70\log(ESR)]1.08+0.16$	
DAS28 cu 4 variabile:	RAI = ind. Ritchie
$0.56\sqrt{(TEN28)}+0.28\sqrt{(SW28)}+0.70\log(ESR)+0.014(GH)$	logESR = logVSH
Formula de transformare:	GH = aprecierea globală activ. bolii (VAS)-pacient
DAS28 = 1.072(DAS)+0.938	

Tabelul 2.
Variantele DAS

Scanned with OKEN Scanner

6. Aprecierea evoluţiei bolii

În afară de metodele standardizate acceptate astăzi pentru aprecierea activităţii bolii, un alt aspect foarte important este aprecierea evoluţiei bolii, precum şi definirea criteriilor de remisiune a bolii, mai ales prin prisma diferitelor abordări terapeutice.

Pentru a răspunde acestor cerinţe s-au descris mai multe criterii (71). Ele permit aprecierea rezultatelor unui grup de pacienţi, pot arăta numărul de pacienţi care au răspuns la tratament, pot face comparaţii între tratamente şi corelaţii cu alţi parametri.

- ***Criteriile de ameliorare EULAR***

Aceste criterii se bazează pe nivelul DAS şi modificările intervenite în acesta (62). Ele clasifică răspunsul pacienţilor în bun, moderat sau fără răspuns (tabelul 3).

DAS	DAS28	Ameliorarea DAS sau DAS28 faţă de nivelul bazal		
		>1.2	>0.6 - ≤ 1.2	≤ 0.6
≤ 2.4	≤ 3.2	Bun	Moderat	Fără
> 2.4 - ≤ 3.7	> 3.2 - ≤ 5.1			
> 3.7	> 5.1			

Tabelul 3.
Criteriile de ameliorare EULAR

- ***Criteriile de ameliorare ACR***

Aceste criterii se bazează pe măsurarea setului obligatoriu de parametri ACR. Aprecierea se face prin evaluarea procentuală (20%, 50%, 70%) a ameliorării. Metodologia este însă greoaie, ceea ce o face să fie puţin utilă în practica clinică şi să se regăsească mai mult în cercetare.

7. Criterii de remisiune

Scopul final al oricărei terapii anti-reumatice este inducerea remisiunii. Aprecierea acestui fapt se face cu ajutorul a două seturi de criterii.

- ***Criteriile de remisiune EULAR***

O valoare a DAS mai mică de 1,6 şi a DAS28 mai mică de 2,6 definesc remisiunea în viziunea EULAR (62).

- ***Criteriile de remisiune ACR***

Aceste criterii propun definirea remisiunii pe baza a 6 variabile de activitate a bolii, 4 dintre ele făcând parte din setul obligatoriu de variabile (tabelul 4) (62). Nu sunt consideraţi în remisiune pacienţii care prezintă manifestări clinice de vasculită activă, pericardită, pleurezie, miozită, pierdere ponderală recentă inexplicabilă sau febră secundară PR.

Scanned with OKEN Scanner

5 sau > dintre următoarele criterii trebuie îndeplinite cel puţin 2 luni consecutiv
Redoare matinală < 15 minute
Fără astenie
Fără dureri articulare
Fără sensibilitate sau durere la mobilizare
Fără tumefacţie de părţi moi sau la nivelul tecilor tendinoase
VSH: la femei < 30 mm/h, la bărbaţi < 20 mm/h

Tabelul 4.
Criteriile de remisiune ACR

Metodele de evaluare a activităţii şi evoluţiei unei boli precum PR nu pot fi altfel decât dinamice, mereu perfectibile. Dacă pentru studii clinice metodele descrise anterior sunt bine implementate, pentru evaluarea din practica clinică curentă nu s-a stabilit încă o metodologie standardizată, ideală, uşor de realizat, ieftină şi uşor reproductibilă.

Bibliografie:

1. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. J Rheumatol 2000;27:94-100.
2. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K, Laakso M. Shift in the incidence of rheumatois arthritis toward elderly patients in Finland during 1975-1990. Clin Exp Rheumatol 1996;14:537-42.
3. Mikuls T, Saag K, Criswell L, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. Ann Rheum Dis 2002;61:994-9.
4. Scott D. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000;39(suppl I):24-9.
5. Peltomaa R, Paimela L, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. Ann Rheum Dis 2002;61:889-94.
6. Klippel J. Primer on the Rheumatic Diseases. 12 ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001.
7. Kim J, Weisman M. When does rheumatoid arthritis begin and why do we need to know? Arthritis Rheum 2000;43:473-84.
8. Gordon D, Hastings D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology. London: Elsevier-Saunders, 2003:765-80.
9. Kent P, Matteson E. Clinical features and differential diagnosis. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:11-25.
10. Harris Jr E. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001:967-1000.
11. Wiles N, Scott D, Barrett E, et al. Benchmarking: the five year outcome of rheumatoid arthritis assessed using a pain score, the Health Assessment Questionnaire and the Short Form-36 in a community and a clinic based sample. Ann Rheum Dis 2001;60:965-61.
12. Rosen A, Weiland A. Rheumatoid arthritis of the wrist and hand. Rheum Dis Clin North Am 1998;24(1):101-28.
13. Eberhardt K, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis - development over 5 years. J Rheumatol 1995;22:1037-42.
14. Escalante A, del Rincon I. How much disability in rheumatoid arthritis is explained by rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 1999;42:1712-21.
15. Lehtinen J, Kaalen K, Ikavalko M. Incidence of elbow involvement in rheumatoid arthritis. A 15 year endpoint study. J Rheumatol 2001;28(1):70-4.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VI

EXPLORĂRI PARACLINICE ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

1. EXPLORĂRI BIOLOGICE

Modificări hematologice

Aproape 30% dintre pacienţii cu PR sunt anemici. Anemia se poate produce prin mai multe mecanisme.

Cea mai frecventă cauză de anemie o reprezintă anemia cronică simplă, caracteristică tuturor suferinţelor inflamatorii cronice, 80% dintre pacienţii anemici prezentând acest tip de anemie (1). Ea este produsă prin blocarea fierului în macrofagele activate şi este în general uşoară sau medie. Este o anemie normocromă, normocitară, iar sideremia e scăzută. Diagnosticul diferenţial cu anemia feriprivă se face determinând capacitatea totală de legare a fierului (mică în anemia cronică simplă şi crescută în anemia feriprivă) sau prin indicele de saturare al transferinei (crescut în anemia cronică simplă şi scăzut în anemia feriprivă). Acest tip de anemie nu se corectează prin administrarea de fier.

Anemia feriprivă poate fi cauzată de pierderile digestive determinate de afectarea gastro-intestinală legată de utilizarea AINS şi cortizonice. Nivelul de feritină este greu de interpretat în PR, deoarece acesta poate fi crescut în inflamaţie, în ciuda rezervelor medulare scăzute, dar o valoare foarte scăzută exprimă un deficit de fier (2).

Rar se poate produce anemie aplastică provocată de mielosupresia indusă de tratamentul cu imunosupresoare.

Sindromul Felty se poate acompania uneori şi de anemie. Anemia hemolitică autoimună este o manifestare rară a PR.

Frecvent, anemia este consecinţa intervenţiei mai multor mecanisme.

Numărul de leucocite este în general normal. Leucopenia poate apărea în sindromul Felty (caz în care se acompaniază de neutropenie) sau poate fi consecinţa tratamentului imunosupresor. La pacienţii aflaţi sub corticoterapie cronică poate apărea o uşoară leucocitoză, dar formula leucocitară rămâne normală.

Trombocitoza poate fi întâlnită în formele foarte active de boală şi se corelează cu concentraţia reactanţilor de fază acută. Trombocitopenia este şi ea întâlnită şi apare ca urmare a tratamentului imunosupresor sau în sindromul Felty.

Sindromul biologic inflamator nespecific

Sub influenţa citokinelor proinflamatorii (TNF-α, IL-1, IL-6) a căror concentraţie este crescută, hepatocitul reacţionează printr-o sinteză crescută a reactanţilor de fază acută, cum sunt: proteina C reactivă (CRP), fibrinogenul, α1-antitripsina, haptoglobina, componente ale complementului etc. (3). Aceste modificări în concentraţia proteinelor plasmatice duc la creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), creştere la care mai poate contribui şi anemia.

CRP este un indicator ceva mai specific al inflamaţiei comparativ cu VSH-ul. Nivelul său este mult mai dinamic, cu creşteri şi scăderi rapide, în funcţie de gradul inflamaţiei. Există chiar studii care atribuie nivelului de CRP valoare prognostică. În cazul unei concentraţii scăzute a CPR, probabilitatea apariţiei eroziunilor osoase este mai mică (4).

Sindromul biologic inflamator acompaniază perioadele de acutizare şi este unul dintre parametrii valoroşi pentru clinicieni în aprecierea activităţii bolii, chiar dacă este nespecific. De altfel, valoarea VSH sau a CRP este inclusă în formula de calcul a scorului de activitate a bolii (DAS).

Modificări imunologice

FR este pozitiv la 65-80% dintre pacienţii cu PR. Metode performante ca ELISA, care pot detecta şi alte tipuri de FR în afară de IgM, evidenţiază aceşti Ac la aproape 90% dintre cazuri (5). La începutul bolii, acest procent este de numai 30%, pentru ca după primele 6-12 luni să crească semnificativ (6). Titrul FR se corelează cu activitatea bolii, iar manifestările extra-articulare apar numai la cazurile seropozitive. Astfel, deşi are o specificitate redusă, FR se asociază cu forme mai severe de boală şi are o valoare prognostică (7).

În ultimii ani a fost evidenţiat rolul Ac împotriva peptidelor ciclice citrulinate (Ac anti-CCP) în diagnosticul PR, aşa cum s-a arătat în capitolul dedicat etiologiei. Astfel de peptide sunt filagrina (rezultată din degradarea proteinelor conţinute în celulele epiteliale keratinizate), fibrina sau alte proteine exprimate de celulele sinoviale (8). Aceşti Ac au cea mai mare specificitate în PR (aproximativ 95%) şi o sensibilitate comparabilă cu a FR (80%) (9). Pe măsura perfecţionării tehnicilor de identificare a lor, ei au devenit un test

Scanned with OKEN Scanner

paraclinic extrem de utilizat. Ac anti-CCP apar precoce în evoluţia PR (cu mai mulţi ani înaintea manifestărilor clinice), se găsesc în titruri mai mari în formele severe de boală şi se anunţă a fi markeri imunologici importanţi în diagnosticul serologic precoce şi prognosticul acestei suferinţe (10, 11).

Astfel, prezenţa Ac anti-CCP reprezintă un parametru predictiv mai util decât FR pentru identificarea pacienţilor cu sinovită care vor dezvolta ulterior PR (12). Dacă aceşti pacienţi prezintă în asociere cu Ac anti-CCP şi epitopul reumatoid, riscul de a face PR în viitor este şi mai mare. În plus, aceşti pacienţi vor dezvolta forme erozive, rapid progresive (13). Interesant este faptul că spre deosebire de FR, Ac anti-CCP nu se asociază cu apariţia manifestărilor extra-articulare.

Studiile clinice arată faptul că determinarea Ac anti-CCP este utilă şi în monitorizarea evoluţiei bolii şi a răspunsului terapeutic. Tratamentul cu blocante TNF-α se asociază nu doar cu ameliorarea clinică a bolii, ci şi cu scăderea titrului seric al Ac anti-CCP (14).

Alte anomalii imunologice, chiar dacă sunt prezente, nu sunt caracteristice PR. Complementul seric este în general normal, el scăzând doar în cazul asocierii vasculitei reumatoide. Complexele imune se găsesc în concentraţie crescută tot în prezenţa vasculitei. Aproximativ 20% dintre pacienţi pot prezenta şi alte anomalii imunologice: Ac anti-nucleari, crioglobuline, Ac anti-colagen etc.

Examenul lichidului sinovial

Lichidul sinovial din PR este un lichid sero-citrin sau uşor opalescent, cu caracter de exsudat (concentraţia de proteine poate ajunge la 6 g/mm^3) şi celularitate bogată (10-50 000 celule/mm^3) în care PMN reprezintă 75% (15). Uneori pot fi evidenţiate PMN care au fagocitat complexe imune (formate din FR, complement, IgG), ceea ce duce la apariţia în citoplasmă a unor granulaţii evidenţiabile la microscopul cu lumină ultravioletă, celule numite ragocite. Ragocitele nu sunt însă specifice PR, ele putând apărea şi în alte reumatisme de tip inflamator. FR este întotdeauna prezent, iar concentraţia complementului este scăzută. Ca şi în lichidul pleural, concentraţia glucozei poate fi foarte scăzută. În ciuda concentraţiei proteice crescute, testul cheagului de mucină este negativ, deoarece protezele existente depolimerizează lanţurile proteice şi le împiedică precipitarea.

2. EXPLORĂRI IMAGISTICE

Examenul radiologic

Examenul radiologic este deocamdată cea mai accesibilă şi mai utilizată metodă imagistică de diagnostic în PR, în ciuda faptului că sensibilitatea şi specificitatea sa sunt reduse. Modificările radiologice sunt expresia leziunilor anatomo-patologice ce caracterizează PR, fiind diferite în funcţie de stadiul bolii.

Scanned with OKEN Scanner

În primele luni de boală, examenul radiologic al articulaţiilor afectate poate fi normal. Cele mai caracteristice modificări radiologice sunt următoarele (16):

- *tumefacţia de părţi moi periarticulare* în special în jurul articulaţiilor IFP, RCC, genunchilor. Ea este expresia edemului părţilor moi, creşterii cantităţii de lichid sinovial, modificărilor inflamatorii de la nivel sinovial. Este o modificare precoce, care precede alterările de la nivelul cartilajelor şi oaselor.
- *osteoporoză* juxta-articulară, epifizară şi ulterior difuză care este produsă prin mai multe mecanisme: activarea osteoclastelor, imobilizarea prelungită, unele medicamente, statusul postmenopauzal.
- *îngustarea spaţiilor articulare* se face treptat şi este consecinţa distrugerii cartilajului articular. În timp, spaţiile articulare sunt complet compromise.
- *eroziunile marginale, geodele şi microgeodele* apar în stadiile mai avansate, odată cu progresia leziunilor distructive ale bolii, care încep să intereseze şi osul subcondral. Eroziunile se evidenţiază la interfaţa os-cartilaj, sunt prost delimitate şi au dimensiuni variabile. Geodele şi microgeodele reprezintă zone de liză osoasă situate la nivelul osului subcondral, care, spre deosebire de chisturile osoase ce apar în artroză, nu sunt delimitate de un lizereu scleros.
- *deformările articulare* caracteristice bolii în stadiile tardive sunt urmările subluxaţiilor şi luxaţiilor determinate de distrucţiile cartilajelor, capsulelor, tendoanelor, ligamentelor, oaselor.
- *anchilozele* reprezintă consecinţa compromiterii totale osteo-articulare şi interesează mai ales carpul, articulaţiile MCF, IFP, tarsul. Pe lângă dispariţia completă a spaţiului articular, în acest stadiu se observă punţi osoase care contribuie substanţial la alterarea funcţiei articulare.

Fig. 1.
Modificări radiologice de diferite grade la mână (tumefacţie de părţi moi în jurul articulaţiilor IFP, osteoporoză juxta-articulară, afectarea stiloidei ulnare, eroziuni la nivelul carpului, îngustarea spaţiului articular la articulaţiile IFP II-V)

Aceste modificări radiologice caracterizează boala indiferent de articulaţia interesată. Cele mai precoce şi mai constante semne radiologice apar însă la articulaţiile mici ale mâinilor, piciorului şi genunchiului.

Scanned with OKEN Scanner

Se consideră că stiloida ulnară este sediul de elecţie al primelor modificări radiologice care constau în osteoporoză, microgeode, eroziuni marginale. Articulaţiile MCF ale degetelor II şi III sunt, de asemenea, afectate precoce (fig. 1).

Articulaţiile carpiene sunt constant afectate, de o manieră simetrică, progresivă (fig. 2, 3, 4 şi 5).

Deşi simetria este una dintre cele mai constante caracteristici ale afectării articulare în PR, există şi situaţii în care afectarea carpului poate fi asimetrică (fig. 6).

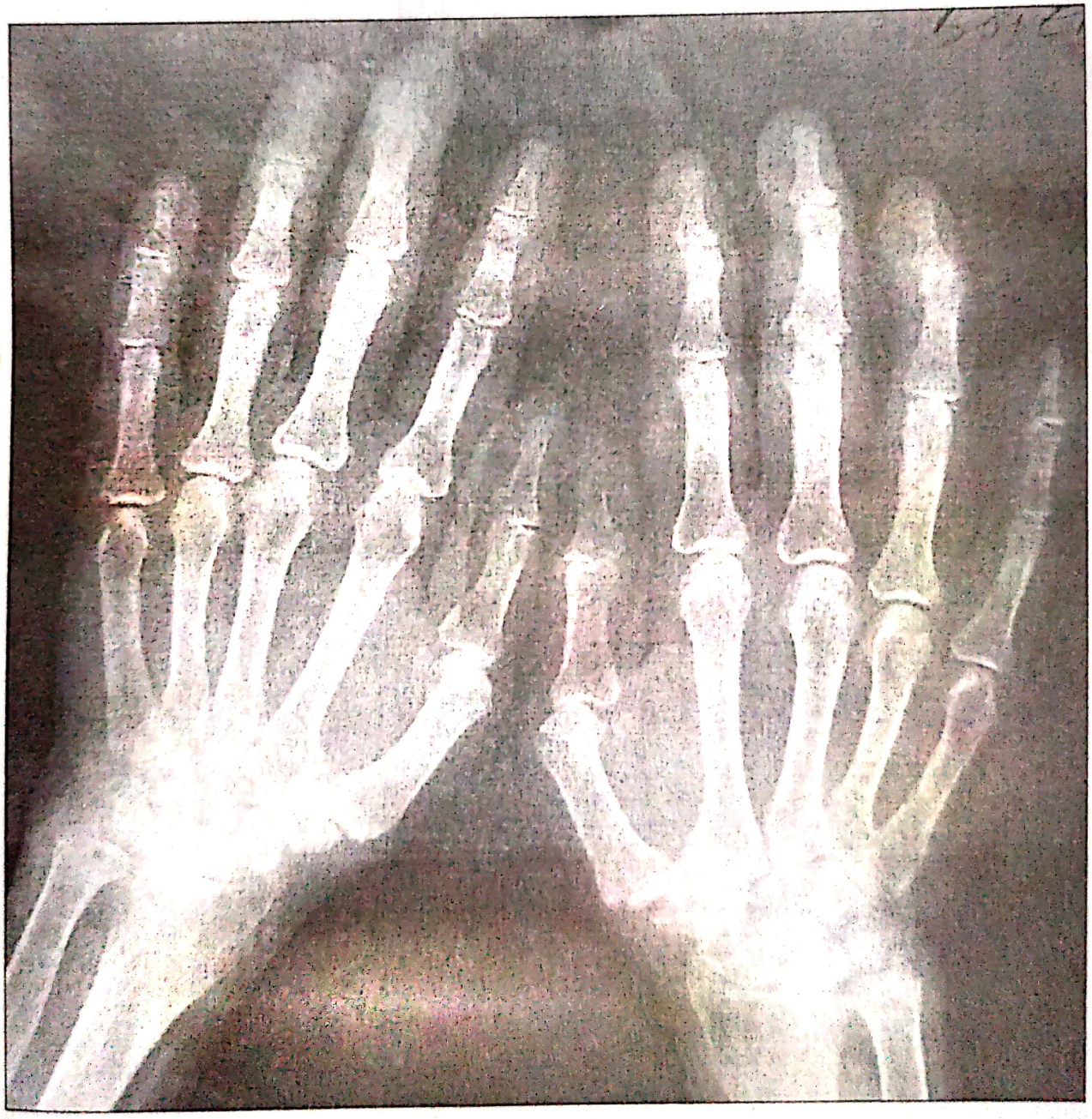
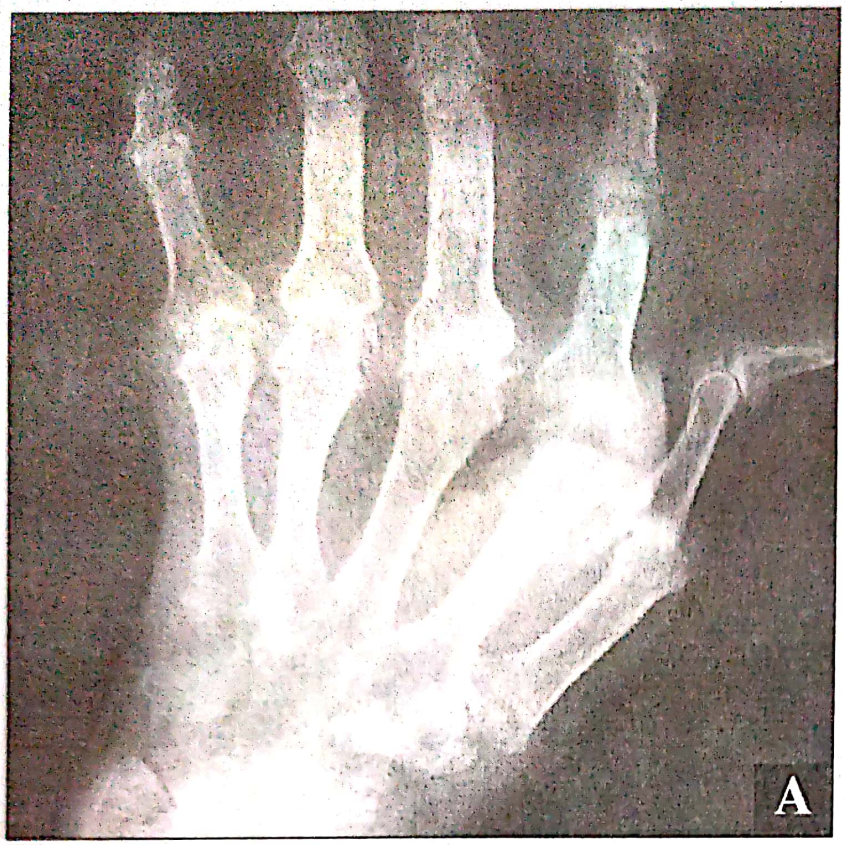


Fig. 2.
Carpită simetrică (eroziuni la stiloida ulnară, microgeode la nivelul osului subcondral, eroziuni la oasele carpiene, îngustarea spaţiilor articulare la articulaţiile RCC, MCF)

Scanned with OKEN Scanner



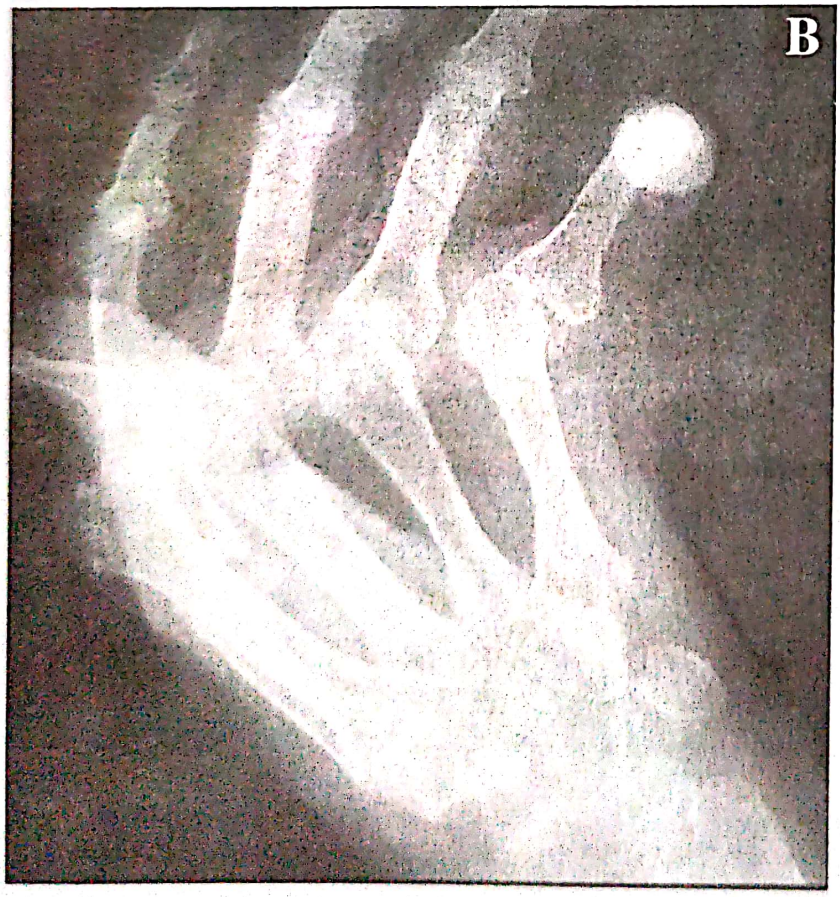


Fig. 3.
Modificări severe la articulaţiile mâinii (carpită distructivă bilaterală, dispariţia spaţiilor articulare la carp, RCC, MCF II-V, IFP II-V, distrugerea stiloidei ulnare, eroziuni la metacarpiene, deviaţia laterală a degetelor)

Scanned with OKEN Scanner

Cotul poate fi, de asemenea, sediul unor modificări severe (fig. 7).

La articulaţiile mari, cum sunt genunchii sau articulaţiile coxo-femurale, modificările radiologice apar mai târziu şi constau în special în îngustarea spaţiului articular şi mai rar în eroziuni marginale (fig. 8, 9, 10, 11).

La picioare, cele mai evidente modificări radiologice se observă la articulaţiile MTF ale degetelor IV, V (fig. 12).

Subluxaţia anterioară la nivelul articulaţiei atlanto-axiale este cea mai frecventă modificare radiologică ce poate apărea la coloana cervicală şi se exprimă prin lărgirea spaţiului dintre arcul anterior al atlasului şi procesul odontoid al axisului pe radiografia de profil.

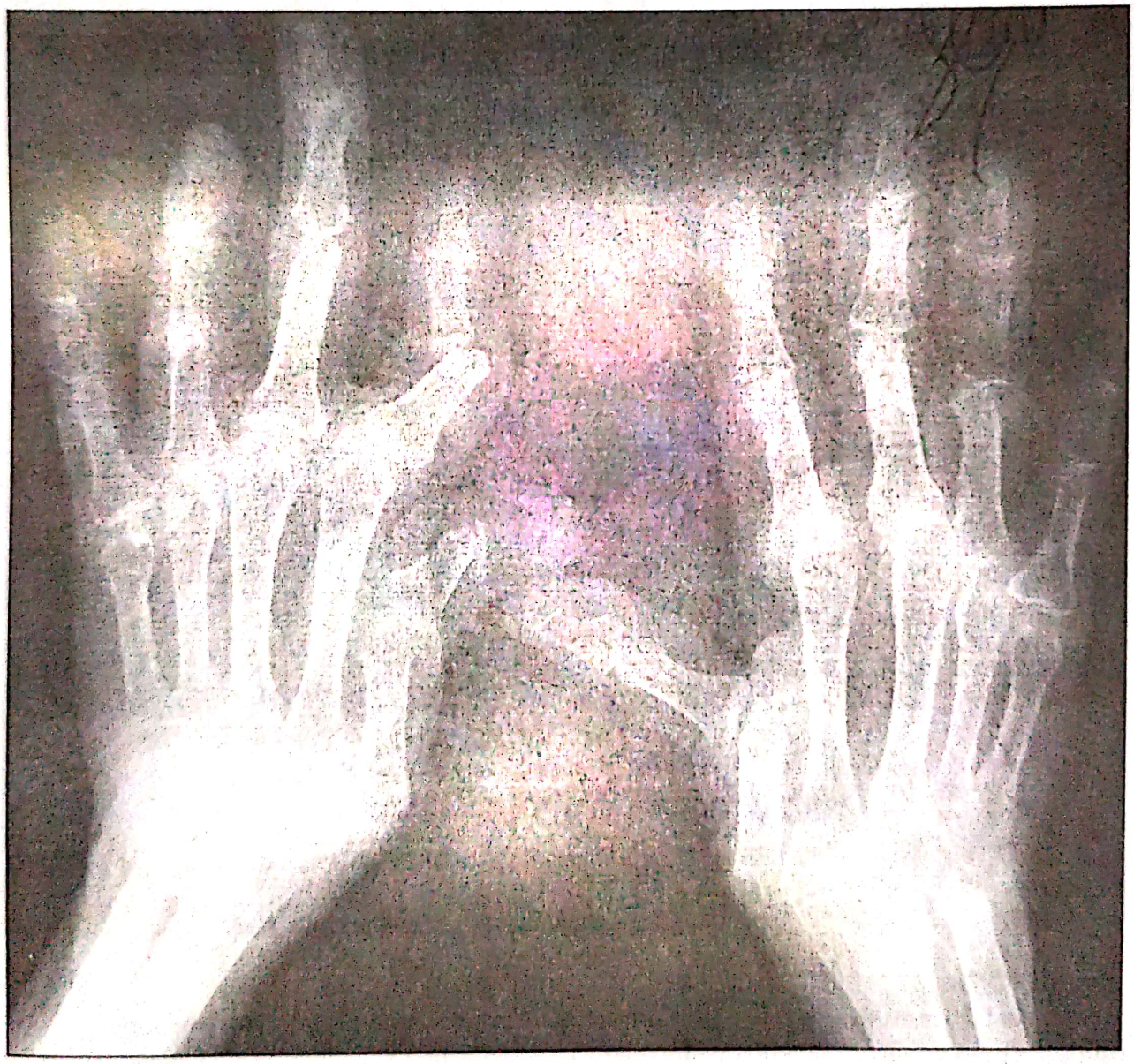


Fig. 4.
Mână reumatoidă de stadiu IV (distrucţia severă a carpului bilateral, deformări importante ale degetelor, subluxaţia primului metacarpian pe carp, îngustarea spaţiului articular IFP II-V)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 5.
Modificări extreme ale mâinilor într-un caz de PR secundară unei artrite juvenile idiopatice (osteoporoză severă, carpită distructivă, deformări şi anchiloze ale degetelor)

Scanned with OKEN Scanner

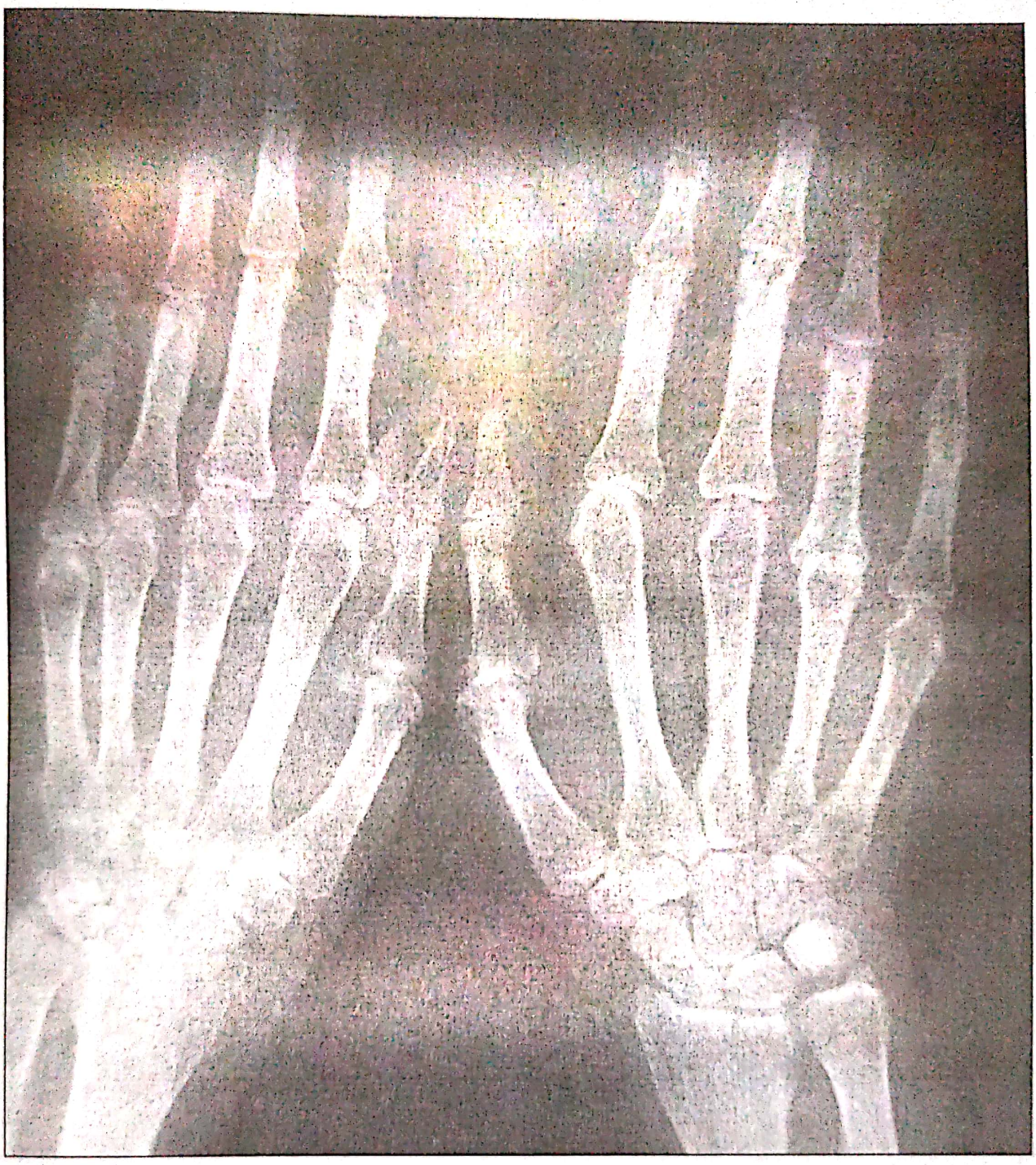
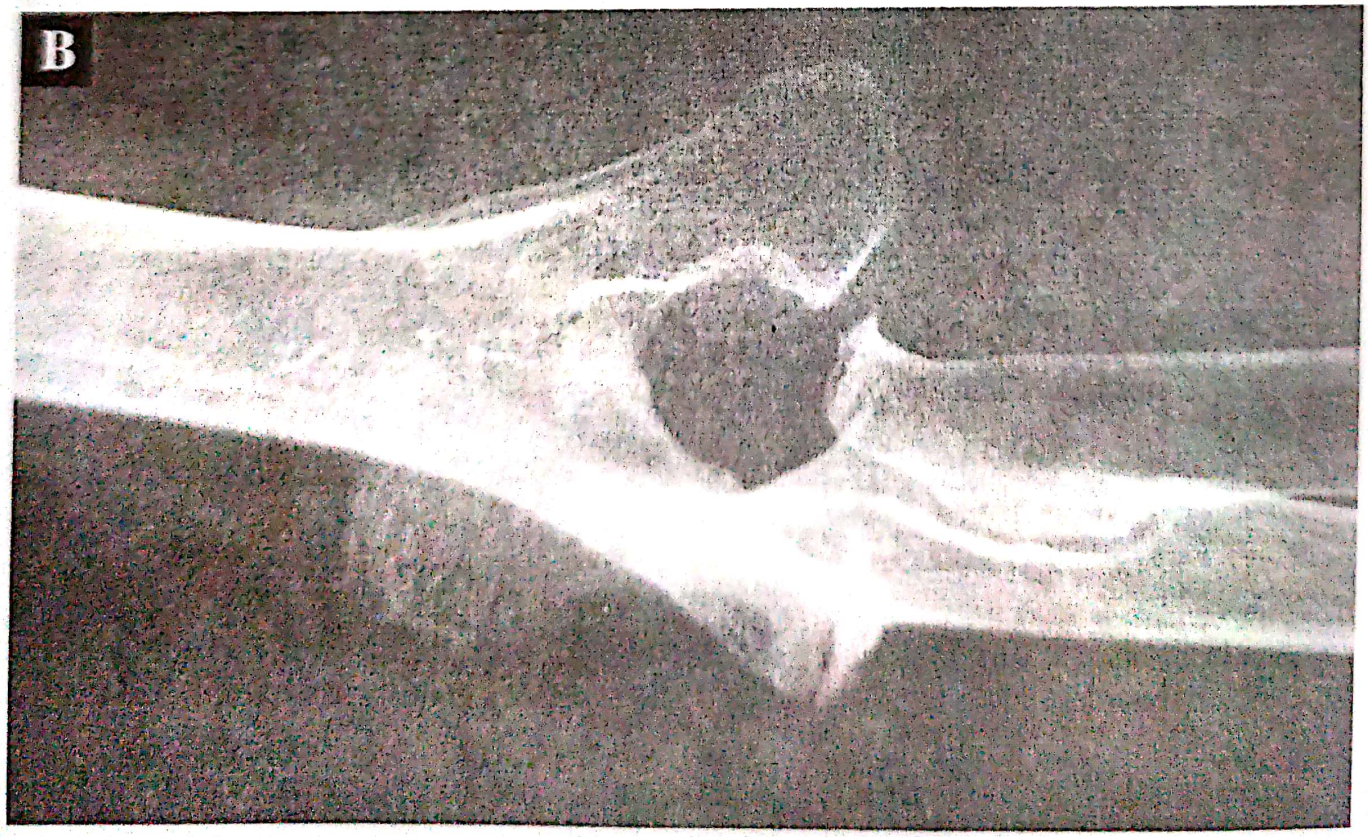


Fig. 6.
Carpită asimetrică (pe stânga: geode subcondrale la nivelul carpului şi extremităţilor distale ale ulnei şi radiusului, afectarea stiloidei ulnare, îngustarea spaţiului articular la articulaţiile RCC, CMC; pe dreapta: aspect normal); **îngustarea spaţiilor articulare la IFP II-V bilateral**

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7.
Afectarea severă a cotului (eroziuni voluminoase la extremitatea distală a humerusului şi proximală a ulnei, protruzia ulnei)



Scanned with OKEN Scanner

Fig. 8.
Afectarea bilaterală a genunchilor (îngustarea spaţiului articular, atât medial cât şi lateral, scleroză la nivelul osului subcondral, lipsa osteofitelor)

Fig. 9.
Afectarea unilaterală a genunchilor cu gonartroză secundară într-un caz de PR (pe dreapta: îngustarea neomogenă a spaţiului articular, scleroză subcondrală, osteofitoză)

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 10.
Coxită reumatoidă bilaterală, cu elemente de coxartroză secundară (îngustarea până la dispariţie a spaţiului articular, eroziuni la nivelul capului femural, scleroză subcondrală, osteofite marginale bilaterale)

Fig. 11.
Coxită reumatoidă bilaterală asimetrică (îngustarea importantă a spaţiului articular, eroziuni, geode subcondrale la nivelul capului femural bilateral, asimetria bazinului, tendinţă de anchiloză)

Scanned with OKEN Scanner

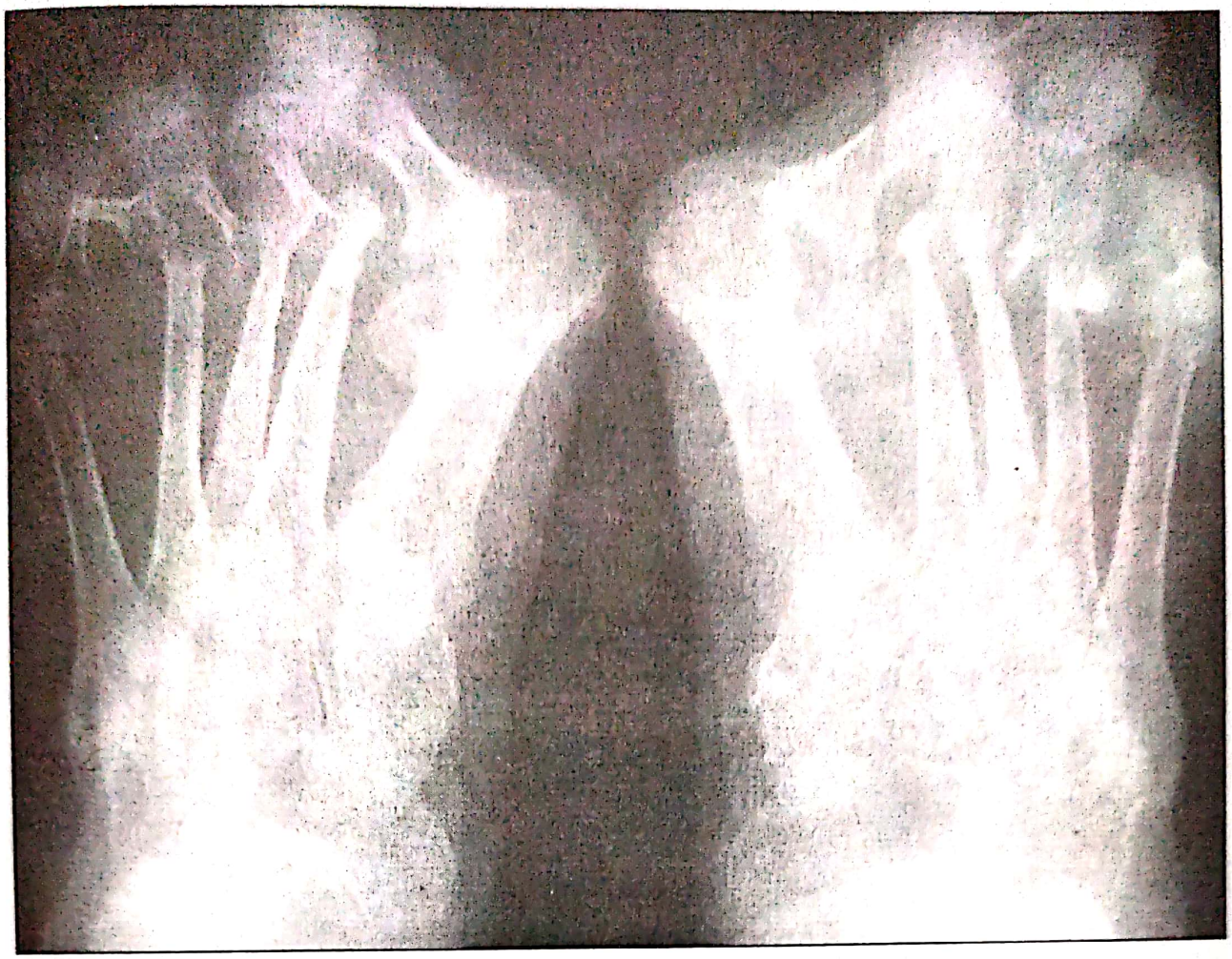


Fig. 12.
Picioare reumatoide (halux valgus bilateral, eroziuni importante, subluxaţii la articulaţiile MTF I-V bilateral)

Examenul radiologic are însă o importanţă redusă în stadiile iniţiale ale bolii şi în stabilirea unui diagnostic pozitiv precoce, primele modificări radiologice apărând frecvent după 6 luni sau chiar 1-2 ani de la debut.

Tocmai de aceea, metode imagistice mult mai sensibile cum ar fi ecografia articulară sau rezonanţa magnetică nucleară au o valoare mult mai mare în stadiile precoce.

Uneori, examenul radiologic poate evidenţia şi unele afectări extra-articulare, cum sunt nodulii reumatoizi la nivel pulmonar (fig. 13).

Cu toate neajunsurile sale, examenul radiologic este deocamdată folosit şi în aprecierea evoluţiei distrucţiilor articulare în studiile clinice care urmăresc evaluarea eficacităţii unor agenţi terapeutici. În aceste situaţii însă, pentru omogenizarea şi cuantificarea cât mai exactă a modificărilor radiologice s-au elaborat nişte scoruri care încearcă să urmărească pe radiografii standard elemente precum: numărul şi dimensiunile eroziunilor osoase, îngustarea spaţiului articular (17). Gradul afectării este exprimat în cifre, care permit ulterior monitorizarea şi compararea leziunilor osoase. Aceste metode sunt

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13.
Noduli reumatoizi de diferite dimensiuni, localizaţi subclavicular şi bazal, mai ales pe dreapta

însă laborioase, consumatoare de timp, necesită personal antrenat, astfel încât aplicabilitatea lor în practica reumatologică curentă este limitată.

ECOGRAFIA ARTICULARĂ

Ecografia articulară este superioară radiografiei din multe puncte de vedere. Ea poate pune precoce în evidenţă mult mai bine ţesuturile moi periarticulare, lichidul sinovial, inflamaţia de la nivelul sinovialei şi tecilor tendinoase, prezenţa chisturilor sinoviale şi a eroziunilor (18). Ecografia poate evalua modificările articulare în planuri multiple şi permite o apreciere în dinamică a acestora (19). De asemenea, ea poate fi utilizată şi în scop terapeutic, pentru ghidarea puncţiilor articulare. Ecografia regiunii poplitee permite diagnosticul diferenţial între ruptura de chist Baker şi tromboflebita profundă de gambă.

Scanned with OKEN Scanner

Dezvoltarea tehnicilor de ecografie Doppler în combinaţie cu ecografia clasică constituie un test cu o sensibilitate superioară în evaluarea inflamaţiei articulare, care poate constitui o alternativă mai ieftină la RMN (20).

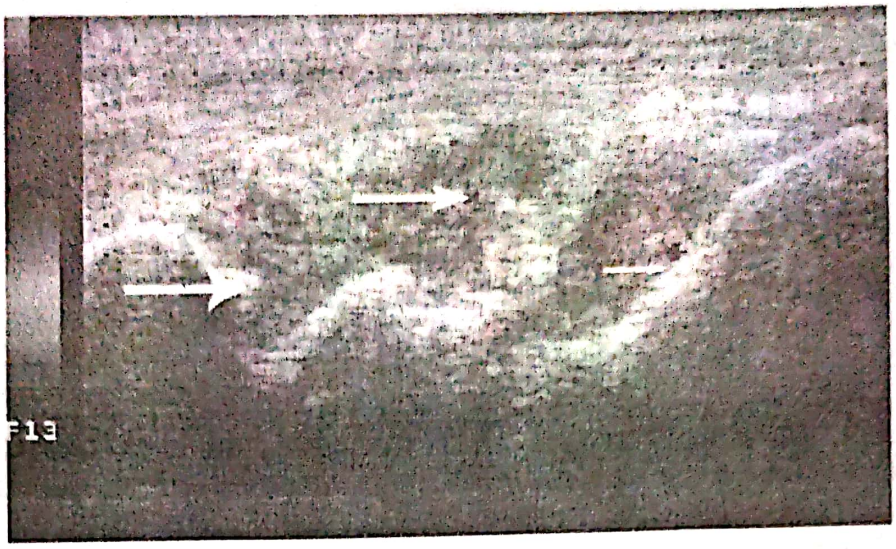


Fig. 14.
Ecografie la nivelul carpului într-o PR avansată (sinovite de mari dimensiuni, zonă de întrerupere a conturului osos, semnificând eroziuni). *Din colecţia doamnei dr. Violeta Vlad – Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie „Sf. Maria"*

Fig. 15.
Ecografie de genunchi în PR (sinovita se întâlneşte în recesul suprapatelar; porţiunea anecogenă din centrul zonei semnifică lichid, iar zona mai deschisă din jur reprezintă sinovita). *Din colecţia doamnei dr. Violeta Vlad – Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie „Sf. Maria"*

Scanned with OKEN Scanner

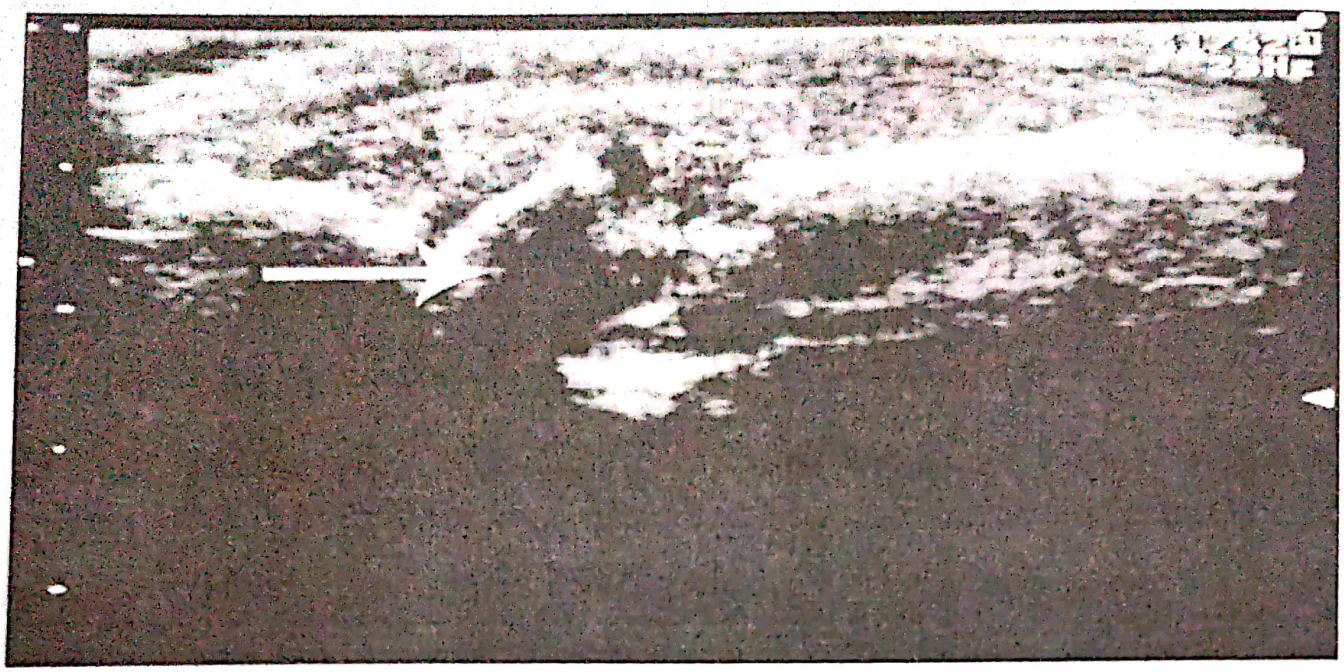


Fig. 16.
Ecografie la nivelul metacarpianului III într-un caz de PR (întreruperea conturului osos semnifică eroziune periarticulară). *Din colecţia doamnei dr. Violeta Vlad – Clinica de Medicină Internă şi Reumatologie „Sf. Maria"*

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN)

RMN este o metodă imagistică performantă care evidenţiază precoce eroziunile osoase, chisturile osoase subcondrale, alterarea cartilajului articular, hipertrofia sinovialei, starea structurilor periarticulare (capsulă, tendoane, ligamente), modificările de la nivelul unor localizări mai greu de observat radiologic (coloană cervicală, articulaţia temporo-mandibulară). Metoda permite totodată monitorizarea distrucţiilor articulare în timpul tratamentului, fiind cea mai bună modalitate de evaluare a eficienţei unui tratament remisiv în studiile clinice (18). Tocmai de aceea, grupul de lucru OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) a publicat un sistem de evaluare a leziunilor identificate prin RMN în PR numit RAMSIS (Rheumatoid Arthrits MRI Scoring System), care, împreună cu atlasul de referinţă al imaginilor RMN în PR elaborat de EULAR şi OMERACT, permit cuantificarea sinovitei, a edemului osos sau a eroziunilor osoase, după nişte imagini de referinţă considerate standard (21).

Costurile ridicate reduc deocamdată accesibilitatea acestei metode.

3. ALTE EXPLORĂRI

Artroscopia poate fi uneori necesară în evaluarea unui pacient cu PR, pentru stabilirea certă a diagnosticului, elucidarea diagnosticului diferenţial, aprecierea extinderii distrucţiilor cartilajului şi a celorlalte structuri articulare.

Scanned with OKEN Scanner

De asemenea, artroscopia poate avea caracter terapeutic, permiţând sinovectomia parţială sau totală.

Biopsia sinovială evidenţiază modificări corespunzătoare fiecărui stadiu al bolii, dar este rareori folosită pentru stabilirea diagnosticului. Deşi caracteristic, aspectul histologic al sinovialei nu este patognomonic pentru PR, modificări similare putând apărea şi în artrita psoriazică sau în determinările periferice din spondilartropatiile seronegative. Biopsia sinovială poate fi necesară în cazul formelor mono- sau oligoarticulare pentru a permite diagnosticul diferenţial cu alte artropatii inflamatorii.

Bibliografie:

1. Kent P, Matteson E. Clinical features and differential diagnosis. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:11-25.
2. Baer A, Dessypris E, Krantz S. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis. Semin Arthritis Rheum 1990;19(4):209-23.
3. Wener M. Autoantibodies and Other Laboratory Tests. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:64-79.
4. Wolf F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997;24:1477-85.
5. Bas S, Perneger T, Kunzle E, Vischer T. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. Ann Rheum Dis 2002;61.
6. Moore T, Dorner R. Rheumatoid factors. Clin Biochem 1993;26:75-84.
7. Knijff-Dutmer E, Drossaers-Bakker W, Verhoeven A, et al. Rheumatoid factor measured by fluoroimmunoassay: a responsive measure of rheumatoid arthritis disease activity that is associated with joint damage. Ann Rheum Dis 2002;61:603-7.
8. van Venrooij W, Pruijn G. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. Arthrits Res 2000;2:249-51.
9. Pinheiro G, Scheinberg M, Aparecida-da Silva M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. Ann Internal Med 2003;139:234-5.
10. van Boekel M, Vossenaar E, van den Hoogen F. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthrits Res 2002;4:87-93.
11. Dubucquoi S, Solau-Gervais E, Lefranc D. Evaluation of anti-citrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatoid diseases. Ann Rheum Dis 2004;63:415-9.
12. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2006;65:845-51.
13. De Rycke L, Peene I, Hoffman I, Kruithof E, Meheus L, Lebeer K. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate and extra-articular manifestations. Ann Rheum Dis 2004;63:1587-93.
14. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Magrini L, Tincani A, Valesini G. Decrease af anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF-alpha therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. Ann Rheum Dis 2004;63:1218-21.
15. Klippel J. Primer on the Rheumatic Diseases. 12 ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001.
16. Cothran R, Martinez S. Radiographic findings. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:80-89.
17. van der Heijde D. Measurement of radiologic outcomes. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:90-7.
18. Wakefield R, Conaghan P, Emery P. Ultrasonography and magnetic resonance imaging for diagnosis and management. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:98-106.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VII

DIAGNOSTICUL POZITIV ŞI DIFERENŢIAL ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ

1. DIAGNOSTICUL POZITIV

Tabloul clinic polimorf şi nespecific de la începutul bolii şi lipsa unor investigaţii paraclinice patognomonice sunt motive pentru care, în stadiile precoce, diagnosticul poate fi dificil de stabilit.

În plus, simptomele şi semnele de debut sunt deseori ignorate de pacienţi, iar prezentarea la specialistul reumatolog este mult întârziată. Acest lucru este cu atât mai important cu cât instituirea rapidă a unui tratament remisiv este absolut obligatorie, pentru a preveni leziunile osteo-articulare ireversibile.

Astfel, pentru stabilirea diagnosticului de PR, medicul trebuie să ia în consideraţie un număr de date clinice, biologice, radiologice pe care trebuie să le integreze şi să le interpreteze prin prisma experienţei sale.

Pentru a uniformiza metodologia de diagnostic în studiile clinice la nivel internaţional, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a elaborat un set de criterii clinice, biologice şi radiologice, care au fost revizuite de mai multe ori, ultima dată în 1987 (1):

1. redoare matinală cu durată de minim 1 oră (cel puţin 6 săptămâni);
2. artrită simultană la minim 3 arii articulare (obiectivată de medic);
3. artrita articulaţiilor mâinii (MCF sau IFP);
4. artrită simetrică (cel puţin 6 săptămâni);
5. prezenţa nodulilor reumatoizi (obiectivată de medic)
6. prezenţa FR (în condiţiile unei reacţii pozitive la < 5% dintre normali);
7. modificări radiologice tipice (eroziuni sau decalcifieri juxtaarticulare la oasele mâinii).

Pentru a se stabili diagnosticul de PR, pacientul trebuie să îndeplinească cel puţin patru dintre aceste criterii.

Totuşi aceste criterii au extrem de multe deficienţe, mai ales astăzi, când progresele făcute în cercetarea patogeniei bolii au adus date noi. În primul rând acestea sunt nişte criterii de clasificare a PR şi nu de diagnostic propriu-zis, utile în studiile clinice şi mai puţin în practica clinică şi în evaluarea individuală a fiecărui pacient. Apoi, ele ignoră o multitudine dintre elementele clinice semnificative în PR: afectările extra-articulare, modificările biologice specifice sau nespecifice altele decât FR (de exemplu Ac anti-CCP, cu o valoare recunoscută în formele precoce), datele furnizate de explorările imagistice mai sensibile decât radiografia. Utilitatea lor în formele atipice sau la debut rămâne discutabilă. Necesitatea unei alte revizuiri a acestor criterii ACR, prin prisma noilor achiziţii aduse de ultimii ani în înţelegerea acestei boli, este imperios necesară.

Pe lângă diagnosticul pozitiv, o importanţă deosebită trebuie acordată stadializării bolii la pacienţii cu PR.

ACR a realizat o stadializare bazată pe criterii clinice şi funcţionale, şi o alta bazată pe criterii anatomice şi radiologice (2,3).

- ***Clasificarea clinico-funcţională:***
  - *Clasa I:* activitate fizică normală, capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităţilor zilnice;
  - *Clasa II:* activităţile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere şi cu reducerea mobilităţii articulare;
  - *Clasa III:* capacitate funcţională limitată la autoîngrijire;
  - *Clasa IV:* imobilizare la pat sau în scaun cu rotile, incapacitate de autoîngrijire.
- ***Clasificare în funcţie de starea anatomică:***
  - *Stadiul I, precoce:*
    - aspect radiologic normal +/- osteoporoză
  - *Stadiul II, moderat:*
    - osteoporoză vizibilă radiologic +/- distrucţii osoase, posibila deteriorare a cartilajului articular
    - atrofie musculară
    - limitarea mişcărilor articulare
    - absenţa deformărilor articulare
    - +/- leziuni de părţi moi, noduli reumatoizi, tenosinovite
  - *Stadiul III, sever:*
    - osteoporoză, distrucţiile osului şi cartilajului evidenţiabile radiologic;
    - deformare articulară cu subluxaţii, deviere ulnară sau hiperextensie, dar fără fibroză sau anchiloză osoasă;

Scanned with OKEN Scanner

- atrofie musculară marcată şi extinsă;
- prezenţa de noduli reumatoizi şi tenosinovite.

– *Stadiul IV, terminal:*
- criteriile stadiului III;
- fibroză articulară şi anchiloză.

Aşadar, diagnosticul pozitiv al acestei boli este în continuare o provocare pentru clinician. Conturarea în timp a tabloului clinic, particularităţile evolutive, diagnosticul paraclinic nespecific sunt elemente care susţin ideea că numai specialistul reumatolog este în măsură să certifice diagnosticul pozitiv de PR.

2. DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL

Importanţa diagnosticului diferenţial este foarte mare la începutul suferinţei, când boala poate fi confundată cu multe alte entităţi. După apariţia deformărilor caracteristice, semnificaţia diagnosticului diferenţial scade foarte mult.

Lupusul eritematos sistemic (LES)

Cele două entităţi au mai multe caracteristici comune: afectează predominant femeile, biologic se acompaniază de un sindrom inflamator nespecific, anomalii imunologice similare (FR, FAN, creşterea policlonală a Ig, prezenţa crioglobulinelor şi eventual scăderea complementului seric şi creşterea concentraţiei complexelor imune).

Manifestările articulare iniţiale din LES nu se deosebesc de cele din PR. Afectarea articulară poate fi frecvent manifestarea inaugurală a bolii, este tot de tip inflamator, interesează clasic tot articulaţiile mici ale mâinilor, în mod simetric. Evoluţia în timp este însă total diferită, artropatia din LES neavând un caracter deformant şi distructiv (4).

Etichetarea eronată a unui sindrom reumatoid de la debutul unui LES drept PR şi instituirea unor tratamente de tipul sărurilor de aur pot induce apariţia unui puseu sever de LES, cu febră, alterarea stării generale, exacerbarea artritei, erupţii cutanate, serozită.

De asemenea, în LES poate apărea o formă particulară de artropatie numită *artropatia Jaccoud* (5). Aceasta se caracterizează prin deformări la nivelul mâinii asemănătoare celor din PR: deviaţia laterală a degetelor, degete „în gât de lebădă" sau „în Z", afectarea policelui. Toate aceste modificări sunt însă reversibile, nefiind acompaniate de eroziuni sau distrucţii osteo-articulare, iar gradul sinovitei este minim.

Scanned with OKEN Scanner

Interesările viscerale diferite (fotosensibilitate, modificările cutanate, poliserozita, nefropatia etc.) şi prezenţa Ac anti ADN dublu-catenar şi anti Sm orientează diagnosticul spre LES.

Reumatismul articular acut (RAA)

RAA poate fi avut în vedere în formele de PR cu debut acut, ce apar îndeosebi la tineri şi la bărbaţi. Afectarea articulară din RAA este însă localizată îndeosebi la articulaţiile mari ale membrelor inferioare, este asimetrică, migratorie şi nu are caracter progresiv şi distructiv (6).

O altă manifestare comună celor două boli este prezenţa nodulilor subcutanaţi. Cei din RAA sunt însă mai mici decât nodulii reumatoizi şi dispar după câteva săptămâni. Coreea şi eritemul marginat lipsesc din tabloul clinic al PR. Pancardita din RAA diferă, de asemenea, de afectarea cardiacă din PR.

Sindromul biologic inflamator poate fi extrem de intens în ambele cazuri. Evidenţierea antecedentelor de infecţie streptococică (creşterea titrului ASLO), lipsa FR şi evoluţia simptomatologiei îndreaptă diagnosticul spre RAA.

Spondilartropatiile seronegative (SASN)

SASN pot debuta uneori cu artrite periferice, caz în care se poate pune problema diagnosticului diferenţial cu PR. Aceste entităţi afectează însă predominant sexul masculin şi se asociază cu Ag HLA-B27.

În plus, artritele periferice sunt localizate mai ales la membrele inferioare şi sunt asimetrice (7). FR sunt absenţi. În timp, afectarea articulaţiilor sacroiliace şi a coloanei vertebrale tranşează diagnosticul.

Artroza

Artroza poate pune probleme de diagnostic diferenţial cu PR, mai ales la pacienţii vârstnici.

Există însă diferenţe clinice şi biologice semnificative. În artroză durerea are caracter de durere mecanică: redoare mai scurtă de 30 de minute, accentuare după efort, ameliorare la repaus (8). Modificările clinice de la nivelul articulaţiilor (la care se pot evidenţia nodulii Heberden şi Bouchard), interesarea articulaţiilor IFD, afectarea asimetrică sunt caracteristice artrozei. Confuzii pot apărea în formele de artroză erozivă (în care chisturile osoase subcondrale pot fi interpretate ca microgeode) sau în puseele inflamatorii ale artrozei.

Paraclinic, lipsa sindromului biologic inflamator şi a FR, aspectul radiologic caracteristic (prezenţa osteofitelor, scleroza subcondrală) pledează pentru diagnosticul de artroză.

Scanned with OKEN Scanner

Guta

Guta poate îmbrăca uneori aspecte clinice asemănătoare PR, mai ales dacă interesează la debut articulaţiile mâinii. Aspectul clinic al artritei poate fi similar, dar intensitatea fenomenelor inflamatorii şi înroşirea tegumentelor supraiacente sunt caracteristice gutei (9). De asemenea, nodulii reumatoizi pot fi confundaţi cu tofii gutoşi. Aceştia pot fi de asemenea localizaţi periarticular sau la nivelul olecranului, dar, spre deosebire de nodulii reumatoizi, pot fistuliza. Biopsia permite diagnosticul diferenţial.

Aspectul radiologic poate fi şi el înşelător, dar eroziunile din gută sunt delimitate de un lizereu scleros, spaţiul articular este mult timp păstrat, iar osteoporoza juxta-articulară lipseşte de obicei.

Nivelul acidului uric în ser şi urină şi examenul lichidului sinovial (cu evidenţierea cristalelor de acid uric) contribuie la stabilirea diagnosticului corect.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică recunoaşte o formă clinică, numită de altfel pseudo-reumatoidă, în care diagnosticul diferenţial cu PR este dificil de realizat (10). Pentru diagnosticul de artrită psoriazică pledează asocierea manifestărilor cutanate şi unghiale, afectarea articulaţiilor IFD, prezenţa FR la numai 25% dintre pacienţii cu această formă clinică de boală, lipsa interesărilor sistemice şi a nodulilor reumatoizi.

Boala Still a adultului

Boala Still a adultului poate avea unele manifestări clinice comune cu PR: artrite simetrice la articulaţiile MCF, RCC, glezne, genunchi, febră, pleuro-pericardită (11). Boala mai asociază erupţie eritematoasă, dureri faringiene, adenopatie. Biologic apare un sindrom inflamator nespecific foarte intens, un nivel deosebit de ridicat al feritinei (care poate orienta diagnosticul), iar FR şi Ac antinucleari sunt de obicei absenţi (12). Diagnosticul de boală Still se face după ce alte cauze de febră au fost excluse.

Polimialgia reumatică

Polimialgia reumatică mai este cunoscută sub numele de pseudopoliartrita rizomelică, denumire ce subliniază asemănarea cu PR. Această vasculită apare la vârstnici şi se manifestă cu artralgii şi mialgii apărute brusc sau insidios. Cel mai frecvent este afectată centura scapulară (spre deosebire de afectarea periferică din PR), apoi cea pelvină şi musculatura cefei, interesarea fiind în general bilaterală, simetrică. Redoarea matinală depăşeşte 30 de minute. Sindromul biologic inflamator este deosebit de intens (frecvent cu VSH peste 100 mm/h). Recent a fost subliniat rolul IL-6 în patogenia bolii, iar nivelul acestei citokine pare a fi un indicator valoros al activităţii bolii (13). Răspunsul

Scanned with OKEN Scanner

terapeutic prompt şi spectaculos la doze mici de cortizon, cu diminuarea simptomatologiei şi normalizarea probelor biologice după primele zile de tratament, este o altă caracteristică a bolii care o deosebeşte de PR.

Bolile infecţioase

Unele boli infecţioase (de exemplu: hepatita acută cu virus hepatitic B sau C, mononucleoza infecţioasă, infecţia cu parvovirus B19 sau cu virusul imunodeficienţei umane dobândite, boala Lyme etc.) se pot acompania de manifestări articulare ce pot mima o PR la debut. În timp, se conturează însă caracterele clinice diferite (lipsa eroziunilor, tabloul imunologic şi aspectul radiologic). Contextul epidemiologic şi testele serologice tranşează diagnosticul.

Sindromul reumatoid din ***sclerodermie, dermatomiozită, sarcoidoză, amiloidoză, bolile intestinale inflamatorii cronice, manifestările paraneoplazice*** poate prezenta trăsături comune cu cele din PR la debut, de aceea se impun explorări paraclinice complexe pentru elucidarea diagnosticului.

Bibliografie:

1. Arnett F, Edworthy S, Bloch D. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988;31:315-24.
2. Gordon D, Hastings D. Clinical features of early, progressive and late disease. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:5.3.1-14.
3. Gordon D, Hastings D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology: Elsevier-Saunders, 2003:765-80.
4. Kent P, Matteson E. Clinical features and differential diagnosis. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:11-25.
5. Reilly P, Evison G, McHugh N, Maddison P. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1990;17:777-84.
6. Amigo M, Martinez-Lavin M, Reyes P. Acute rheumatic fever. Rheum Dis Clin North Am 1993;19(2):333-50.
7. Klippel J. Primer on the Rheumatic Diseases. 12 ed. Atlanta, Georgia: Arthritis Foundation, 2001.
8. Balanescu A. Boala artrozica. In: Ionescu R, ed. Esentialul in reumatologie. Bucuresti: Amaltea, 2006:462-81.
9. Cohen M, Emmerson B. Gout. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:8.14.1-14.
10. Helliwell P, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:6.21.1-8.
11. Esdaile G. Adult Still's disease. In: Klippel J, Dieppe P, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1998:793-800.
12. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. J Rheumatol 2001;28.
13. Hunder G. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Saunders Company, 2001:1155-64.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

CAPITOLUL VIII

TRATAMENTUL POLIARTRITEI REUMATOIDE

1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Tratamentul farmacologic constituie baza abordării terapeutice a PR.

Ultimii ani au adus mutaţii semnificative în strategia terapeutică a PR. Obiectivele terapeutice s-au schimbat şi ele. Dacă iniţial principalele obiective ale tratamentului erau legate de ameliorarea simptomelor (diminuarea durerilor, reducerea tumefacţiilor), astăzi la acestea s-au adăugat (1):

- prevenirea şi stoparea procesului distructiv articular şi a deformărilor;
- menţinerea funcţiei articulare şi a calităţii vieţii;
- prevenirea handicapului fizic şi a riscului de deces prematur.

Mai mult, clasicele concepţii ale terapiei „în piramidă", cu introducerea treptată a agenţilor terapeutici cu potenţial remisiv, aparţin trecutului. Această schimbare strategică foarte importantă are la bază rezultatele studiilor efectuate în ultimele 2 decenii care au arătat că:

- folosind schemele terapeutice utilizate în anii '80, la majoritatea pacienţilor cu PR boala a progresat, compromiţându-le capacitatea funcţională (2).
- odată cu dezvoltarea sinovitei şi cu invadarea cartilajului articular, riscul distrucţiilor ireversibile este foarte mare (3).
- s-a dovedit că aproximativ 75% dintre pacienţii cu PR prezintă eroziuni articulare în primii 2 ani de evoluţie, leziuni care progresează continuu (4).
- iniţierea unui tratament agresiv în primul an de evoluţie a bolii, când se consideră că există o „fereastră de oportunitate", ameliorează substanţial potenţialul distructiv al bolii, prevenind eroziunile şi determinând o remisiune pe termen lung (5, 6).
- morbiditatea şi mortalitatea bolii sunt direct proporţionale cu statusul clinic (7, 8).

Boala nu beneficiază de metode de profilaxie primară, eforturile terapeutice fiind îndreptate spre profilaxia leziunilor invalidante.

În arsenalul terapeutic al PR sunt incluse mai multe categorii de medicamente, cu potenţial diferit. Există mai multe criterii de clasificare a medicamentelor folosite în această boală. Unul dintre cele mai semnificative şi mai moderne astfel de criterii împarte aceste substanţe după efectul lor asupra evoluţiei bolii în (9):

- **SMARD** (symptom modifying antirheumatic drugs) în care sunt incluse antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) şi corticoizii;
- **DMARD** (disease-modifying antirheumatic drugs) care cuprinde substanţe variate ca: sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, sulfazalazina, D-penicillamina, medicaţia imunosupresoare nespecifică de tipul methotrexatului, ciclofosfamidei, azathioprinei şi leflunomidului.

Terapia biologică reprezintă o achiziţie recentă, oferind noi perspective în tratamentul acestei boli.

1.1. AINS

AINS reprezintă pentru PR o terapie pur simptomatică, având următoarele caracteristici (10):

- controlează durerea şi tumefacţiile articulare;
- ameliorează uşor sindromul biologic inflamator nespecific;
- nu influenţează eroziunile articulare şi progresia bolii;
- nu influenţează apariţia manifestărilor extraarticulare;
- efectul lor se manifestă numai pe durata tratamentului;
- se poate asocia terapiei remisive;
- are un risc important de reacţii adverse, care determină o morbiditate semnificativă.

AINS sunt relativ eficiente şi larg utilizate în controlul simptomelor principale ale bolii. Sunt administrate în toate formele de boală, de obicei la doze maxime, dar întotdeauna asociate cu un DMARD.

Utilizarea lor este grevată de numeroase efecte adverse, care pot creşte morbiditatea şi mortalitatea în rândul pacienţilor cu PR.

Odată cu identificarea celor două izoenzime ale ciclooxigenazei: COX1 (exprimată constitutiv în celule şi a cărei inhibiţie este răspunzătoare de efectele adverse ale AINS la nivel digestiv şi renal) şi COX2 (exprimată doar în celulele activate de diferiţi stimuli, a cărei inhibiţie este răspunzătoare de efectele antiinflamatoare ale AINS), utilizarea acestei clase de medicamente a intrat într-o nouă epocă.

Scanned with OKEN Scanner

În PR, s-a constatat că sinoviala exprimă niveluri crescute de COX2 (11). Urmarea imediată a fost încercarea de aplicare terapeutică a acestor observaţii. Noile preparate COX-2 selective au început să fie testate în PR.

Eficacitatea AINS în PR este bine documentată de numeroase studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb care au arătat avantajele utilizării lor, prin ameliorarea stării generale, reducerea redorii matinale, a durerii şi tumefacţiilor articulare, precum şi o bună toleranţă digestivă. Concentraţia reactanţilor de fază acută a fost însă puţin influenţată. Nu există date convingătoare referitoare la capacitatea lor de a influenţa progresia leziunilor radiologice.

Astfel, meloxicamul în doză mare (22,5 mg/zi), administrat timp de 12 saptămâni, a dovedit o eficacitate superioară faţă de placebo şi comparabilă cu a diclofenacului, precum şi o tolerabilitate excelentă (12).

Celecoxibul a beneficiat, de asemenea, de un studiu în PR, în care a fost comparat cu diclofenacul şi a demonstrat o eficacitate bună şi o tolerabilitate superioară (13).

Mai multe studii au evaluat efectele etoricoxibului în PR, administrat în doză de 90 mg/zi, comparativ cu placebo sau naproxenul, studii care i-au arătat superioritatea (14, 15).

Având în vedere că durerea este principalul motiv de adresare la medic în această boală, medicamente dovedite eficace în controlul acestei simptomatologii îşi au cu siguranţă locul în arsenalul terapeutic al PR.

1.2. Corticoterapia

Până în prezent, nici o altă terapie nu a suscitat atâta entuziasm şi controverse ca glucocorticoizii în tratamentul PR, începând cu 1950, când au fost utilizaţi pentru prima oară în această boală. Elogiaţi sau blamaţi, continuă să reprezinte un instrument indispensabil, locul lor fiind astăzi bine stabilit în arsenalul terapeutic al PR.

Corticoterapia locală este foarte eficientă în formele mono- sau oligoarticulare. Ea ameliorează simptomele şi semnele generate de inflamaţie, putând duce la remisiuni pe termen lung.

Pe lângă efectul antiinflamator, la nivel local, glucocorticoizii cresc concentraţia de acid hialuronic şi restabilesc fluxul normal al acestuia la nivel sinovial (16).

Oricât de tentantă ar fi această terapie atât pentru medic, cât şi pentru pacient, utilizarea ei trebuie făcută judicios, o folosire excesivă a acestor preparate putând agrava distrucţiile articulare.

Corticoterapia sistemică are un efect simptomatic cu instalare rapidă, care însă nu persistă după întreruperea medicaţiei şi nu influenţează procesul morbid (17).

Scanned with OKEN Scanner

Numeroasele efecte adverse ale corticoterapiei sistemice pe termen lung limitează mult indicaţiile acesteia. Utilizarea sistemică a corticoizilor în PR este limitată la următoarele situaţii:

- pe termen scurt, în doze mari, în caz de toxicitate medicamentoasă (de ex. trombocitopenie după săruri de aur, leucopenie după methotrexat etc.);
- în caz de vasculită (ulceraţii cutanate, neuropatie periferică, fibroză interstiţială pulmonară rapid progresivă, arterită coronariană, sindrom de ischemie intestinală sau alterarea severă a stării generale, cu febră şi dureri intense) sau în alte tipuri de manifestări sistemice ale bolii;
- ca monoterapie, dacă este cazul, în timpul sarcinii;
- în doze mici şi pe termen scurt, la începutul iniţierii terapiei remisive, până la instalarea efectului acesteia („bridge-therapy");
- în puseele evolutive severe ale bolii sau în formele cu manifestări clinice severe, febră, astenie fizică importantă;
- în doze foarte scăzute, pe termen lung, în forme active, care nu răspund suficient la terapia remisivă.

Încă există controverse importante în legătură cu capacitatea glucocorticoizilor de a stopa leziunile radiologice. Unele studii au arătat că aceştia pot influenţa în sens pozitiv progresia bolii (18-20). Există însă multe rezerve în această privinţă, alimentate de rezultatele altor cercetări (21).

De menţionat că administrarea orală zilnică este asociată cu cele mai frecvente reacţii adverse. Pe lângă efectele adverse clasice ale corticoterapiei, în PR, ea este un factor suplimentar de inducere a pierderii de os, chiar în primele 6 luni de tratament (17).

Acest lucru face ca riscul fracturilor osteoporotice să fie mai mare la aceşti pacienţi. În asemenea cazuri se impune determinarea densităţii minerale osoase prin metoda DXA, precum şi măsuri corespunzătoare de prevenţie şi tratament.

1.3. Terapia imunosupresoare clasică

Cum mecanismele imunopatologice constituie esenţa patogeniei PR, terapia de fond sau remisivă (DMARD) se suprapune practic peste terapia imunosupresoare. Acest tip de medicaţie are potenţialul de a păstra integritatea şi funcţionalitatea aparatului osteo-articular, reducând astfel consecinţele bolii şi costurile socio-economice ale acesteia.

Momentul începerii acestei terapii este crucial. El trebuie să coincidă cu momentul stabilirii certe a diagnosticului, orice întârziere putând duce la leziuni articulare ireversibile. Ideal ar fi ca intervenţia terapeutică să se producă înaintea apariţiei leziunilor articulare. În cazul în care aceste leziuni s-au produs deja, iar

Scanned with OKEN Scanner

sinovita este activă şi persistentă, terapia remisivă trebuie de asemenea începută pentru a încetini evoluţia distrucţiilor şi a preveni apariţia altora noi (4).

Medicamentele incluse în această categorie pot modifica evoluţia în timp a bolii, încetinind sau prevenind instalarea leziunilor articulare sau a deficitului funcţional. Ele sunt caracterizate prin latenţă atât în instalarea efectului, cât şi în persistenţa lui după întreruperea terapiei.

Din această categorie fac parte substanţe cu structuri chimice foarte diferite, unele cu mecanism de acţiune incomplet elucidat.

Astfel, putem împărţi această clasă în: medicamente imunosupresoare clasice, nespecifice, şi medicamente imunosupresoare ţintite, categorie în care se înscriu agenţii biologici.

Methotrexatul (MTX)

MTX constituie în prezent agentul remisiv cel mai utilizat, încă „standardul de aur" în tratamentul PR.

MTX este un analog structural de acid folic, cu un grup amino (NH2), un grup metil (CH3), un inel pteridinic complet oxidat care-l face un co-factor inactiv (22). În calitate de antimetabolit, se leagă de dihidrofolat-reductază şi o inactivează. Această enzimă asigură transformarea acidului folic din alimentaţie în dihidro- şi tetrahidrofolat, folaţi necesari în conversia homocisteinei în metionină, în metabolismul histidinei, în sinteza purinelor şi a timidilatului. Prin blocarea dihidro-folat-reductazei este inhibată sinteza timidilatului, acidului inozinic şi a altor metaboliţi purinici.

MTX inhibă şi sinteza proteinelor prin blocarea conversiei glicinei în serină şi a homocisteinei în metionină, precum şi sinteza altor enzime folat-dependente. MTX stimulează activitatea ecto-5-nucleotidazei, enzimă ce converteşte adenina în adenozină. Adenozina are efecte anti-inflamatoare puternice şi inhibă funcţia neutrofilelor.

MTX este metabolizat dintr-o formă monoglutamată într-una poliglutamată, formă care este reţinută mult timp intracelular.

Acidul folinic (leucovorinul), o coenzimă folică, funcţionează fără a necesita reducerea sub acţiunea dihidro-folat-reductazei şi restabileşte metabolismul normal al timidilatului, purinelor şi al metioninei, chiar în prezenţa MTX. De aceea el este un „antidot" eficace în cazul supradozărilor sau a reacţiilor toxice severe apărute la administrarea MTX.

Efectele terapeutice ale MTX sunt determinate atât de acţiunile sale citostatice, imunosupresoare cât şi de cele anti-inflamatoare. Cele mai importante mecanisme de acţiune ale MTX cu importanţă în PR sunt (23):

Scanned with OKEN Scanner

- legarea şi inactivarea dihidro-folat-reductazei (DHFR) cu scăderea sintezei purinelor şi a acizilor nucleici
- inhibarea expansiunii clonale a limfocitelor T şi B;
- inducerea apoptozei limfocitelor T activate;
- creşterea concentraţiei ***adenozinei***, proces ce inhibă funcţia neutrofilelor, diminuându-le chemotaxia şi sinteza de leucotrienă B4 (LTB4) (24). Unii autori au pus pe seama creşterii concentraţiei de adenozină faptul că tratamentul cu MTX a determinat creşterea numărului de noduli reumatoizi observat la unii pacienţi (25);
- scăderea concentraţiei IL-6, IL-8, a receptorului solubil de TNF-α şi a receptorului solubil de IL-2;
- inhibarea *in vitro* a activităţii IL-1; există studii care arată că MTX (probabil tot prin intermediul adenozinei) stimulează sinteza IL-1Ra;
- creşterea *in vitro* a expresiei citokinelor eliberate de limfocitul Th2 (IL-4, IL-10) şi scăderea expresiei citokinelor sintetizate de limfocitul Th1 (IL-2, IFN-γ);
- scăderea nivelului seric de Ig, reducerea sintezei FR IgM *in vitro* şi a FR IgA şi IgM *in vivo;*
- inhibarea angiogenezei şi proliferării celulelor endoteliale, precum şi scăderea expresiei moleculelor de adeziune (E-selectine, VCAM-1) de pe celulele sinoviale (23);
- scăderea VSH şi a concentraţiei CRP;
- reducerea *in vitro* a eliberării de PGE2 şi producţiei de superoxid;
- scăderea nivelului MMP (în special colagenaza) din ţesutul sinovial, fără a influenţa nivelul TIMP.

La dozele reduse folosite în reumatologie, MTX poate fi administrat atât oral cât şi parenteral. La administrarea orală, biodisponibilitatea MTX este bună (aproximativ 70%), timpul de înjumătăţire este de 6 ore; absorbţia nu este influenţată de alimentaţie (26). La 4 ore de la administrarea MTX concentraţia sa din lichidul sinovial este egală cu cea din plasmă.

MTX este metabolizat hepatic, fiind excretat împreună cu metabolitul său prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară. Sulfonamidele, salicilaţii şi probenecidul îi inhibă competitiv secreţia tubulară, scăzându-i astfel clearance-ul. MTX se leagă într-o proporţie de 50-60% de proteinele plasmatice şi poate concura cu AINS şi sulfonamidele la această legare. Acest fapt are însă o importanţă clinică redusă în cazul dozelor mici de MTX.

Efectul terapeutic al MTX se manifestă după 4-6 săptămâni prin ameliorarea semnelor şi simptomelor bolii, îmbunătăţirea funcţiei fizice, încetinirea degradării articulare, creşterea speranţei de viaţă a pacienţilor. El este eficient la

Scanned with OKEN Scanner

aproximativ 80% dintre pacienţi, pe termen lung fiind indicat la pacienţii cu boală uşoară, moderată sau foarte activă, precum şi în asocieri medicamentoase (27).

Există foarte multe studii care l-au comparat cu alte terapii remisive şi au arătat că este superior sărurilor de aur, ciclosporinei, sulfasalazinei, azathioprinei sau hidroxiclorochinei (28-31). Progresia leziunilor radiologice a fost încetinită, dar nu stopată (32).

El poate fi utilizat şi în complicaţii ale PR (sindromul Felty, vasculita reumatoidă) sau alte boli reumatice (artropatia psoriazică, artrita cronică juvenilă, boala Still a adultului, LES, polimiozită, granulomatoza Wegener, arterita Takayasu) (26).

Administrarea MTX (orală sau parenterală) se face săptămânal, deoarece o administrare mai frecventă îi poate creşte toxicitatea. Doza poate fi dată într-o singură administrare sau poate fi spaţiată în 24 de ore. Doza iniţială este de obicei de 7,5 mg. Ea poate fi crescută treptat la 4 săptămâni, dacă efectul terapeutic nu este corespunzător. Doza de întreţinere este cuprinsă între 7,5-25 mg/săptămână. Administrarea concomitentă a unei doze de 1 mg/zi de acid folic îi scade toxicitatea fără a-i reduce eficacitatea (33).

Toleranţa sa la dozele mici utilizate în reumatologie este de asemenea bună, astfel încât la 3 ani de la debutul terapiei, peste jumătate dintre pacienţi continuă să urmeze acest tratament.

Limitarea utilizării MTX este legată totuşi de riscul unor reacţii adverse cu potenţial sever (hematologice, hepatice, renale) şi de obligativitatea monitorizării paraclinice a terapiei. Reacţiile adverse pot apărea oricând în cursul tratamentului cu MTX, dar sunt mai frecvente în primele 6 luni (23, 26, 34). Cele mai frecvente reacţii adverse sunt:

- hepatice: creşterea transaminazelor, fibroză hepatică, ciroză hepatică (mai rar decât la pacienţii cu artrită psoriazică). La pacienţii cu funcţie hepatică normală, consum minim de alcool şi serologie negativă pentru virusul hepatic C, riscul afectării hepatice este mic.
- hematologice: mielosupresie (leucopenie, trombocitopenie, anemie), anemie megaloblastică, apariţia de limfoame nonhodgkiniene;
- pulmonare: dispnee, tuse seacă, fibroză pulmonară, infiltraţii nodulare difuze (manifestări ce nu sunt legate de doza de MTX administrată). Există de asemenea un risc de infecţie cu *Pneumocystis carinii* sau *Cytomegalovirus*.
- mucoase: aftoză bucală, stomatită;
- digestive: anorexie, greaţă, vărsături, diaree, pierdere ponderală;
- cutanate: alopecie, urticarie, vasculită cutanată; nodulii reumatoizi pot creşte în număr sau dimensiuni, în ciuda ameliorării artritei (35);
- renale: la dozele mari folosite în oncologie poate apărea insuficienţă renală acută prin precipitarea în tubi. La cei cu afectarea funcţiei renale este bine să se evite administrarea MTX deoarece, prin scăderea eliminării la nivel renal, toxicitatea medicamentului creşte foarte mult;

Scanned with OKEN Scanner

- osoase: osteoporoză localizată, dureri osoase (prin diminuarea activităţii osteoblaştilor şi stimularea osteoclastelor);
- oligospermie, efect teratogen;
- neurologice: cefalee, astenie, depresie;
- creşterea riscului de infecţii cu germeni oportunişti.

Contraindicaţiile absolute ale MTX sunt: hipersensibilitatea la MTX, sarcina, lactaţia, depresia medulară severă, iar cele relative sunt: boală hepatică preexistentă, insuficienţă renală, boală pulmonară severă.

Tratamentul cu MTX impune monitorizarea lunară a hemoleucogramei, creatininei serice, transaminazelor, proteinelor serice. El trebuie întrerupt temporar în caz de infecţii acute sau intervenţii chirurgicale majore.

Există însă o mare variabilitate a răspunsului terapeutic şi a toleranţei preparatului. În prezent nu există teste standardizate care să prevadă eficacitatea sau toxicitatea acestuia la un anumit pacient. Se speră însă ca în viitor să apară astfel de teste, pornind de la principiile farmacogeneticii (36).

Există argumente în favoarea ideei că anumite alele ale genelor care sintetizează unele enzime hepatice implicate în metabolizarea MTX sunt asociate cu lipsa de răspuns terapeutic sau cu o toxicitate crescută (34).

Dezvoltarea farmacogeneticii va permite în viitor optimizarea tratamentului cu MTX sau cu alte DMARD, prin identificarea non-responderilor sau a indivizilor cu risc crescut de a dezvolta reacţii adverse.

Toate acestea au făcut din MTX cel mai utilizat agent remisiv în PR, fapt susţinut şi de următoarele date (37, 38):

- la eficienţa şi toleranţa bună a MTX se adaugă şi costul redus al tratamentului şi monitorizării sale;
- efectul terapeutic se instalează rapid, la aproximativ 4 săptămâni de la începerea terapiei;
- doza se poate creşte treptat, până la obţinerea efectului terapeutic dorit, fără o creştere a toxicităţii;
- la 5 ani, MTX înregistrează cel mai mare procent de pacienţi care continuă să ia tratamentul, comparativ cu toate celelalte medicamente remisive;
- este cel mai folosit medicament în combinaţiile terapeutice;
- există o experienţă vastă în folosirea MTX, reacţiile adverse noi, neaşteptate sau foarte severe fiind rare după o supraveghere de 20 de ani.

În lipsa contraindicaţiilor sau a ineficienţei, MTX este o terapie obligatorie în PR.

Leflunomidul (LF)

LF constituie o nouă perspectivă şi o alternativă terapeutică la pacienţii care nu mai răspund la MTX sau nu mai tolerează tratamentul curent.

Scanned with OKEN Scanner

LF este un derivat de isoxazol (N-4-trifluorometilfenil-5-metil-isoxazol-4-carboxamida), diferit din punct de vedere structural de orice alt medicament remisiv (39). El inhibă dihidro-orotat-dehidrogenaza (DHODH), enzimă mitocondrială necesară sintezei *de novo* a nucleotidelor pirimidinice (uridina şi citidoma). Prin blocarea acestei enzime este blocată proliferarea limfocitelor, celulele rămânând în faza G1/S a ciclului celular. De menţionat că, în timpul proliferării limfocitelor T, pool-ul pirimidinelor este de 7-8 ori mai mare, în timp ce al purinelor creşte de 2-3 ori. Alte linii celulare în care acumularea pirimidinelor este mai puţin implicată nu sunt afectate decât în mică măsură de blocarea DHODH. Pirimidinele sunt necesare nu numai în sinteza ARN şi ADN, ci şi în sinteza lipidelor şi altor macromolecule esenţiale în procese ca diapedeză, semnalizare intracelulară, contact intercelular.

Mecanismele de acţiune ale LF sunt (40):

- blochează expansiunea clonală a limfocitului T (inhibă limfocitul Th1, stimulează limfocitul Th2), una dintre principalele verigi în lanţul patogenic al PR;
- *in vitro* inhibă proliferarea stimulată de mitogeni a limfocitelor T (administrarea de uridină exogenă îi înlătură efectul);
- blochează efectele stimulatoare ale citokinelor asupra limfocitului T, sugerând că acţionează într-un moment mai tardiv al ciclului celular decât ciclosporina;
- inhibă activarea factorului nuclear NF-kB, mediat de TNF-α; NF-kB este un mediator potent al unui mare număr de gene pro-inflamatorii (41);
- inhibă expresia moleculelor de adeziune;
- reduce producţia de radicali liberi de O2;
- reduce chemotaxismul PMN şi scade infiltrarea cu neutrofile din lichidul sinovial (42).

La administrarea orală, LF este aproape complet absorbit şi convertit în metabolitul său activ. Acesta se leagă de proteinele plasmatice într-un procent ridicat (>99%). Farmacocinetica sa nu este influenţată de alimentaţie. Timpul de înjumătăţire este foarte lung, de 15-18 zile, tocmai datorită legării în proporţie mare de proteinele plasmatice. Eliminarea sa se face 43% urinar şi 48% prin fecale. Colestiramina îi creşte substanţial eliminarea. Administrarea combinată cu MTX nu afectează farmacocinetica nici unuia dintre medicamente. O prudenţă particulară trebuie manifestată la administrarea concomitentă a fenitoinei, warfarinei, tolbutamidului sau a medicamentelor care sunt inductoare ale citocromului P450 (rifampicina).

El poate fi folosit atât în formele precoce cât şi în cele tardive ale bolii. Eficacitatea LF în tratarea PR a fost demonstrată în mai multe studii clinice:

- LF a fost superior placebo, MTX, sulfasalazinei în reducerea semnelor şi simptomelor bolii (43-45);

Scanned with OKEN Scanner

- răspunsul terapeutic se instalează rapid, fiind maxim după 4 săptămâni (46);
- eficacitatea sa se menţine şi după 2 ani de tratament, răspunsul ACR20% fiind semnificativ mai mare la pacienţii trataţi cu LF comparativ cu cei trataţi cu MTX (47);
- ameliorează capacitatea funcţională a pacienţilor şi calitatea vieţii. Ameliorarea scorului HAQ a început să apară după 4 săptămâni de tratament şi a fost semnificativă după 2 ani (48);
- încetineşte progresia radiologică a bolii în toate etapele sale, mai mult decât placebo, MTX sau sulfasalazina (49).

Tolerabilitatea preparatului este foarte bună, efectele adverse fiind în general uşoare sau moderate. Cele mai frecvente reacţii adverse ale LF sunt (50):

- digestive: diaree, greaţă, dureri abdominale, vărsături;
- hepatice (2,5-5%): creşterea transaminazelor (este mai mică decât în tratamentul cu MTX şi acid folic) (51);
- hematologice: leucopenie (nu s-au observat cazuri de anemie sau supresie medulară după LF);
- cutanate: rash, alopecie;
- cardio-vasculare: hipertensiune arterială uşoară;
- neurologice: cefalee;
- pulmonare: bronşită, infecţii respiratorii.

Frecvenţa acestor reacţii adverse este mai mare în primele 6 luni de tratament şi scade semnificativ în următorii 2 ani.

Utilizat singur sau în combinaţie cu MTX, LF este dovedit a fi un agent remisiv sigur şi eficient.

Sărurile de aur

Preparatele intramusculare sau cele orale de săruri orale au constituit mult timp principala armă terapeutică în această boală, fiind eficiente la un număr mare de pacienţi. Multe studii au arătat că au capacitatea de a întârzia progresia bolii şi dezvoltarea eroziunilor osoase (52).

Utilizarea lor este limitată astăzi din mai multe motive: instalarea lentă a efectului terapeutic (2-3 luni), frecvenţa mare a reacţiilor adverse, unele foarte severe, epuizarea în timp a efectului terapeutic, costuri suplimentare ridicate de modul de administrare şi monitorizare (25).

Reacţiile adverse sunt frecvente (40-60%), dar rareori grave (2-4%). Ele sunt reprezentate de:

- reacţii cutaneo-mucoase: rash cutanat, hiperpigmentare cutanată, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson;
- reacţii renale: proteinurie, sindrom nefrotic, hematurie;

Scanned with OKEN Scanner

- reacţii hematologice (eozinofilie, leucopenie, trombocitopenie, anemie aplastică;
- reacţii digestive: hepatită colestatică;
- reacţii pulmonare: fibroza pulmonară interstiţială.

Analiza genetică a relevat faptul că pacienţii HLA-DR3 pozitivi răspund mai bine la tratamentul cu săruri de aur, dar în acelaşi timp prezintă un risc crescut de a dezvolta trombocitopenie sau nefropatie după acest tratament (53). Preparatul oral de săruri de aur (auranofin) este mai puţin toxic; citopenia şi proteinuria sunt extrem de rare, dar unii pacienţi pot prezenta o enterocolită care duce la întreruperea terapiei. Eficacitatea sa este însă mai mică decât a preparatelor injectabile şi chiar a D-penicillaminei sau sulfasalazinei.

Hidroxiclorochina

Hidroxiclorochina îşi găseşte locul în terapia PR îndeosebi în formele blânde de boală sau în combinaţii terapeutice. Ea este utilizată în formele precoce, uşoare sau medii, ca o punte spre alte DMARDs.

Nu există date care să dovedească faptul că hidroxiclorochina are efect pe rata de progresie a leziunilor distructive osteo-cartilaginoase (54).

Mecanismul de acţiune al hidroxiclorochinei nu este cunoscut. Se presupune că efectul său imunosupresor se manifestă prin inhibarea procesului de prelucrare şi prezentare a Ag şi a funcţiei limfocitului T (52).

Beneficiile terapeutice apar la aproximativ 40% dintre bolnavi. Eficacitatea sa este comparabilă cu cea a sulfasalazinei sau ciclosporinei.

Schemele terapeutice utilizează doze de atac de 400 mg/zi, urmate de o doză de întreţinere de 200 mg/zi. La aceste doze, tratamentul se acompaniază de o frecvenţă redusă a reacţiilor adverse (oculare, hematologice, renale). Totuşi, trebuie avute în vedere reacţiile adverse oculare, care constau atât în afectarea polului anterior (cu tulburarea capacităţii de adaptare a cristalinului, care este reversibilă), cât şi a celui posterior (caz în care apare o retinopatie ireversibilă ce poate duce la cecitate). Acest lucru impune efectuarea unui control oftalmologic la fiecare trei luni, în cazul unor tratamente îndelungate cu hidroxiclorochină.

Sulfasalazina

Începând cu primele rapoarte ale lui Svartz, din 1942, în care se relatau rezultate favorabile obţinute cu noul produs sintetizat din acid salicilic şi o sulfamidă, efectele benefice ale sulfasalazinei au fost confirmate de numeroase studii.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele utilizate în prezent (2000-3000 mg/zi) au o toleranţă bună şi o eficacitate comparabilă, aşa cum am mai precizat, cu a hidroxiclorochinei.

Mecanismul de acţiune al sulfasalazinei este (55):

- anti-inflamator: prin acidul 5-aminosalicilic;
- anti-bacterian: prin sulfapiridină;
- imunomodulator.

Sulfasalazina este indicată la pacienţii cu forme uşoare sau moderate de PR, la care MTX este contraindicat, sau în combinaţii terapeutice.

Reacţiile adverse cele mai frecvente ale sulfasalazinei sunt (56):

- digestive (33%): greaţă, vărsături, dureri abdominale, diaree;
- cutanate: rash, prurit;
- hematologice: leucopenie (cu neutropenie), anemie macrocitară, anemie aplastică;
- hepatice: creşterea transaminazelor;
- neuro-psihice: depresie.

D-penicillamina

D-penicillamina are capacitatea de a reduce raportul limfocitelor T CD4+ helper/inducer. A fost folosit cu oarecare succes, dar utilizarea sa este mult diminuată astăzi de numeroasele sale reacţii adverse. Chiar la doze reduse şi la o administrare progresivă a dozelor, începând cu 250 mg/zi şi nedepăşind 750 mg/zi, toxicitatea preparatului este mare (56). Reacţiile adverse cele mai importante constau în:

- manifestări de tip autoimun: apariţia de Ac antinucleari, lupus-like sindrom, sindrom Goodpasture, miozită etc.;
- hematologice: leucopenie, trombocitopenie;
- cutanate;
- renale.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida este un agent alchilant cu acţiune de inhibiţie a sintezei acizilor nucleici şi, prin aceasta, cu efect depresor atât pe limfocitul T cât şi B.

Se indică în puls-terapie în doză de 1g/m^2 lunar, până la doza totală de 10 g, de obicei asociat cu un corticosteroid, în formele severe de boală, intens active, cu determinări extra-articulare (mai ales vasculite sistemice) ameninţătoare de viaţă (57).

Azathioprina

Azathioprina, un derivat purinic ce inhibă sinteza acizilor nucleici, este un imunosupresor folosit în PR, ca monoterapie sau în diferite combinaţii (57).

Scanned with OKEN Scanner

Dozele uzuale sunt de 1,5-2,5 mg/kgc/zi. Acest tratament necesită o monitorizare atentă din punct de vedere hematologic, deoarece supresia medulară cu neutropenie reprezintă cea mai frecventă reacţie adversă. Toxicitatea azathioprinei este legată de o anomalie la nivelul genei care sintetizează thiopurin-metil-transferaza (58). Indivizii cu un astfel de defect au o capacitate scăzută de metabolizare a drogului şi dezvoltă reacţii adverse hematologice.

Ciclosporina A

Ciclosporina are un efect depresor pe celulele T (CD4+), blocând producerea de IL-2 şi IFN-γ, precum şi expresia CD40L. De asemenea, ciclosporina împiedică limfocitul T să trimită semnale CD40L dependente spre limfocitul B.

Ea este folosită de mulţi ani în transplantologie, pentru a reduce rejetul de grefă. În PR, ciclosporina A este rezervată formelor severe, refractare la alte DMARD, fie în monoterapie, fie în asociere cu MTX (59). Doza utilizată este de 2,5-5mg/kgc/zi, doză care se scade în cazul creşterii creatininei.

Frecvenţa şi severitatea reacţiilor adverse renale, hepatice şi hematologice, precum şi lipsa de eficacitate la un procent semnificativ de bolnavi îi diminuează foarte mult utilizarea.

1.4. Agenţii biologici

Modalităţile de tratament ce se prefigurează în domeniul PR sunt remarcabile, atât în privinţa suportului teoretic, a studiilor experimentale, cât şi a rezultatelor clinice. Acest lucru a fost posibil datorită progreselor obţinute în înţelegerea mecanismelor imunologice ce stau la baza patogeniei bolii pe de o parte şi a performanţelor tehnicilor biologice pe de altă parte. Astfel, obţinerea unor anticorpi monoclonali (MAB – monoclonal antibodies) împotriva unor structuri bine definite, obţinerea antagoniştilor citokinelor, interferarea mecanismelor de interacţiune celulară sau terapia genică au permis lansarea unei imunoterapii ţintite, strict specifice.

Tipuri de agenţi biologici

Agenţii biologici reprezintă produşi capabili să interacţioneze cu elemente specifice ale procesului inflamator.

Aceste noi instrumente terapeutice, care au spart barierele terapiei medicamentoase convenţionale, constau în principal în (61):

- MAB;
- antagoniştii de receptori;
- receptorii solubili.

MAB reprezintă produsul unei singure clone de limfocite, obţinuţi prin tehnica hibridomului. Aceasta constă în fuziunea unui singur limfocit B cu o

Scanned with OKEN Scanner

celulă mielomatoasă. Limfocitul B îi conferă specificitate, iar celula mielomatoasă rezistenţă (imortalitate). Astfel, anticorpii monoclonali au o foarte mare specificitate şi afinitate.

La început, marea majoritate a MAB erau de origine murinică, ceea ce ridica problema riscului anafilactic şi a ineficienţei la reluarea terapiei. Aceste neajunsuri au fost îndepărtate prin tehnici de inginerie genetică ce au reuşit obţinerea unor anticorpi chimerici (Ig murinice la care fragmentul Fc a fost înlocuit cu un fragment de origine umană), umanizaţi (la care şi fragmentul Fab a fost înlocuit cu unul de origine umană, lăsând doar paratopul de origine murinică) sau în întregime umani.

Antagoniştii de receptori sunt proteine biologic inactive care concurează cu citokinele faţă de receptorii lor membranari. Pentru a fi eficienţi, antagoniştii trebuie să blocheze mai mult de 90% dintre receptorii de suprafaţă. Acest lucru impune folosirea unor doze mari.

Receptorii solubili sunt reprezentaţi de fragmente din porţiunea extramembranară sau chiar intracitoplasmatică a receptorului de membrană. Ei îşi păstrează marea afinitate pentru citokina respectivă. Se leagă de citokină înainte ca ea să ajungă la celula ţintă, împiedicând această ataşare. Complexul astfel format rămâne în circulaţie. Receptorii solubili au o afinitate mai mare decât anticorpii monoclonali.

Ţintele agenţilor biologici studiate de-a lungul timpului au fost foarte numeroase. Totuşi, puţine preparate au reuşit să depăşească stadiul studiilor experimentale sau clinice şi să fie introduse în practica reumatologică curentă. Prin prisma acestei perspective, agenţii biologici folosiţi în tratamentul PR pot fi împărţiţi în:

- agenţi biologici împotriva unor ţinte citokinice;
- agenţi biologici împotriva unor ţinte non-citokinice.

Tratamentul anticitokinic

Rolul citokinelor în patogenia PR este bine statuat. Citokine de tipul IL-1, TNF-α sau IL-6 sunt de mult timp recunoscute ca având un rol esenţial în patogenia PR. Efectele lor sunt pleiotropice şi vizează principalele mecanisme prin care se produce perpetuarea inflamaţiei şi distrucţiile celulare (stimularea proliferării sinoviocitelor, macrofagelor, celulelor endoteliale, stimularea producţiei de MMP, inhibarea sintezei de proteoglicani, inducerea sintezei de molecule de adeziune pe celulele endoteliale, stimularea angiogenezei, stimularea sintezei altor citokine, activarea osteoclastelor şi stimularea rsorbţiei osoase etc.) (62). Toate acestea au făcut din citokine ţinte predilecte pentru noile tentative terapeutice.

Citokinele îşi exercită efectul prin legarea de receptorul lor specific de pe suprafaţa celulelor ţintă, legare care va determina declanşarea semnalului inflamator (fig. 1.)

Scanned with OKEN Scanner

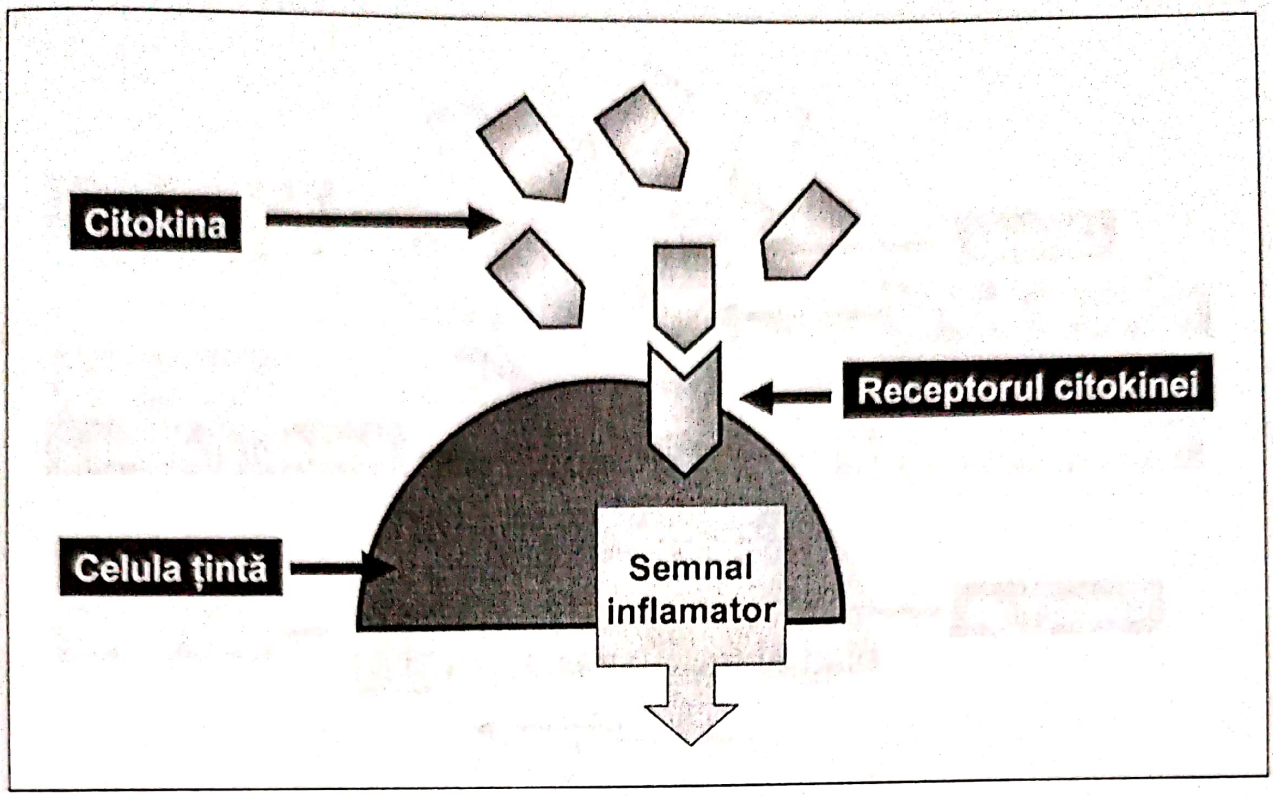


Fig. 1.
Mecanismul de acţiune al citokinelor

Inhibarea efectelor citokinelor se poate realiza fie prin blocarea citokinei, fie prin blocarea receptorilor săi.

Blocarea citokinelor se poate face cu ajutorul MAB anti-citokina respectivă sau prin legarea de receptori solubili (fig. 2).

Blocarea receptorilor se poate realiza cu antagonişti de receptori (molecule cu afinitate pentru receptorul respectiv, dar lipsite de activitate biologică) sau cu MAB anti-receptor (fig.3).

A. TNF-α ca ţintă terapeutică

Terapia anti-TNF-α se află cu certitudine în fruntea cursei de introducere a tratamentului biologic al PR în practica clinică. Agenţii biologici anti-TNF-α utilizaţi astăzi sunt MAB şi receptorii solubili.

MAB anti TNF-α

INFLIXIMAB

Infliximab este un MAB chimeric (murinic-uman) de tip IgG1, care se leagă de TNF-α, blocându-i activitatea (63).

Porţiunea de origine murinică reprezintă 25% din greutatea moleculei şi conţine situsul de legare pentru TNF-α, iar cea de origine umană este

Scanned with OKEN Scanner

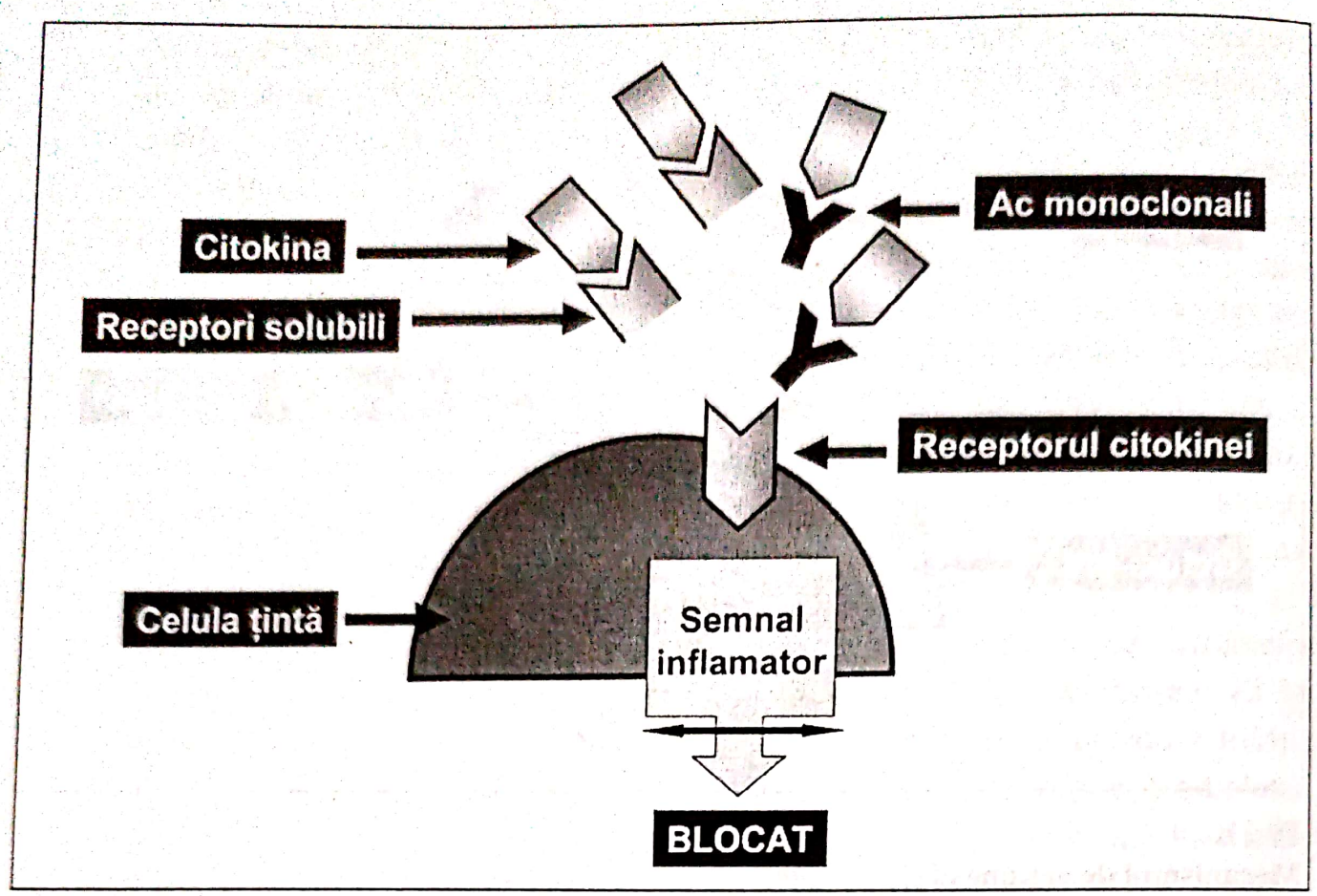


Fig. 2.
Blocarea citokinelor cu MAB sau receptori solubili

responsabilă de funcţiile efectoare. El se leagă atât de TNF-α solubil cât şi de cel membranar, inhibând astfel multe dintre efectele biologice ale acestei citokine (fig. 4). În plus, acest Ac reconstituit genetic are o înaltă afinitate şi specificitate, ceea ce îi reduce potenţialul de efecte nespecifice la nivelul altor căi metabolice.

Acest tip de MAB şi-a dovenit iniţial eficacitatea la şoarecii cu artrită indusă experimental, unde a produs ameliorarea simptomelor articulare şi prelungirea supravieţuirii (64-66).

Un prim studiu clinic cu infliximab efectuat pe 20 de pacienţi cu PR refractară a arătat un răspuns clinic semnificativ şi prompt, la doze mari de infliximab (10 mg/kg corp) precum şi scăderea concentraţiei serice a CRP şi IL-6 (67). Durata efectului terapeutic a fost de aproximativ 3 luni. În cazul unui nou puseu, tratamentul s-a dovedit eficient, dar durata remisiunii a fost mai scurtă.

Rezultatele au fost confirmate de un alt studiu efectuat la pacienţi cu formă severă de PR (68). Efectul terapeutic a apărut după 4 săptămâni de tratament şi toleranţa clinică a fost bună. Reacţiile adverse observate au fost: febră, rash şi greaţă. S-a descris, de asemenea, o creştere a riscului de infecţii şi posibila apariţie a anticorpilor anti ADN dublu-catenar.

Scanned with OKEN Scanner

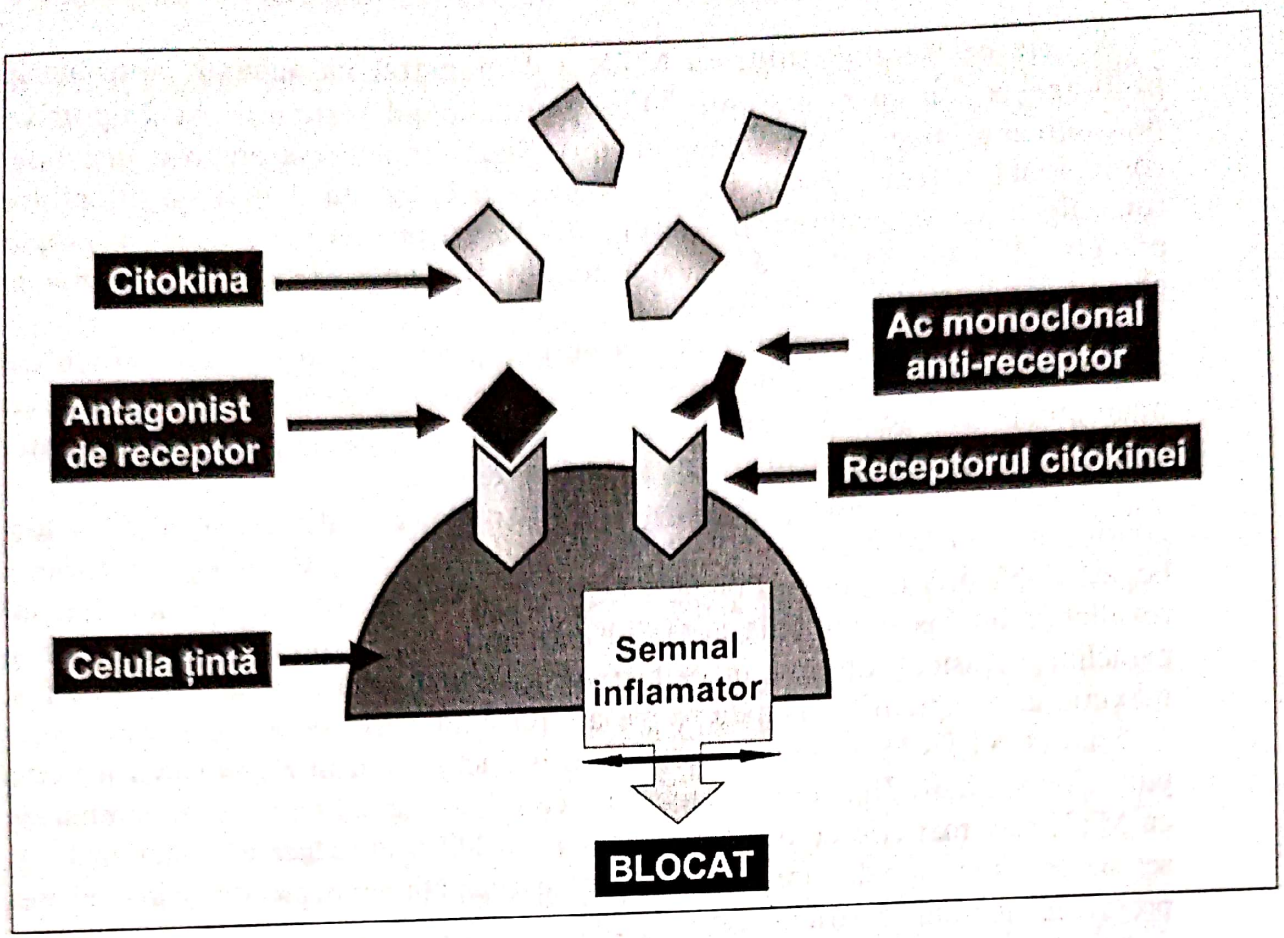


Fig. 3.
Blocarea receptorilor citokinelor cu MAB sau antagonişti de receptori

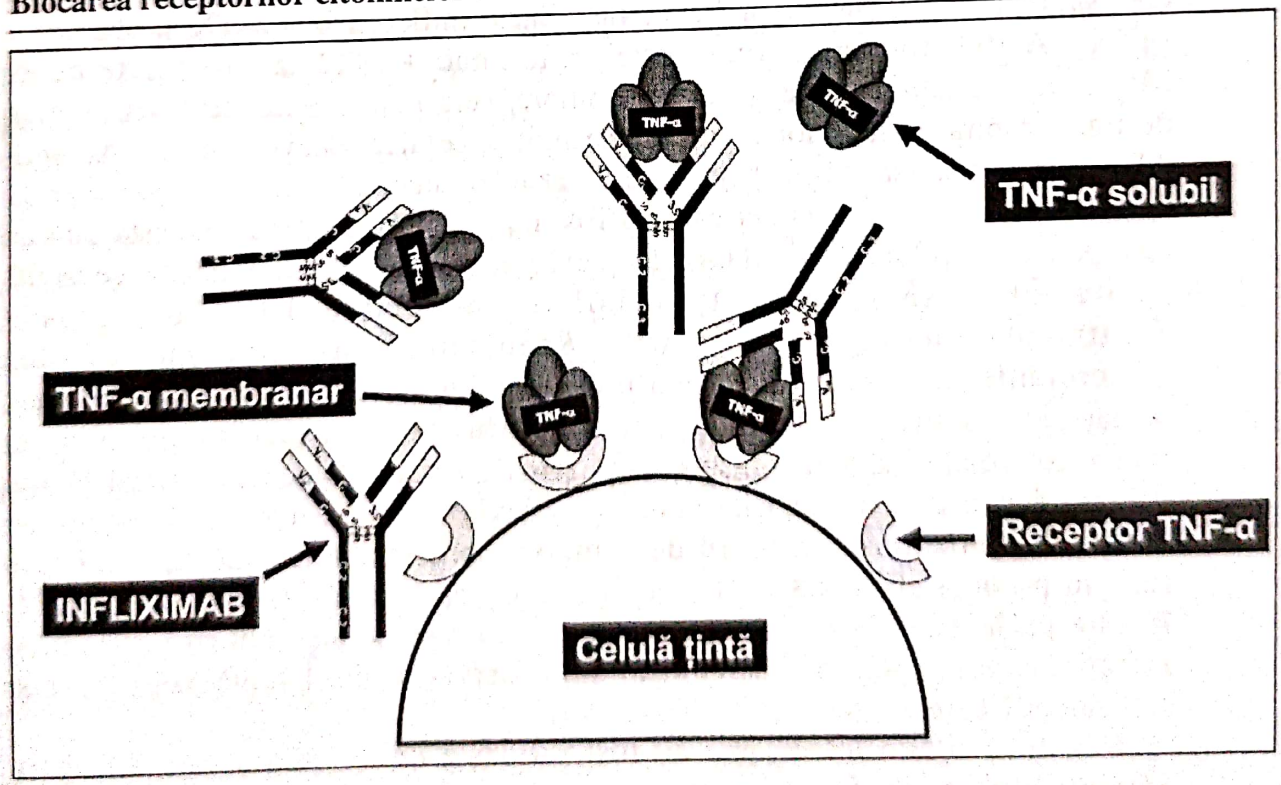


Fig. 4.
Mecanismul de acţiune al infliximabului

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea tratamentului cu MTX a demonstrat că această combinaţie prelungeşte durata remisiunii, MTX împiedicând formarea Ac împotriva porţiunii murinice a infliximabului (69). Reacţiile adverse au fost: urticarie, somnolenţă, astenie, prurit, febră, cefalee, vertij, greaţă. Incidenţa infecţiilor (mai ales a căilor respiratorii şi urinare) a fost uşor mai mare decât în grupul placebo. S-a observat însă apariţia anticorpilor anti-ADN dublu-catenar şi chiar a sindromului lupus-like.

De asemenea, infliximab a dus la oprirea progresiei distrucţiilor articulare caracteristice PR, fapt demonstrat de ameliorarea scorurilor radiologice la un mare număr de pacienţi (70). Acest lucru s-a obţinut atât la pacienţii cu leziuni minime, cât şi la cei cu distrucţii articulare extinse.

Ulterior, eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu infliximab în PR a fost confirmată într-un mare număr de studii clinice, la care se adaugă experienţa bogată dobândită în practica clinică. Dozele folosite au fost de 3-10 mg/kgc, iar rezultatele au fost favorabile la 60-70% dintre pacienţi (după criterii clinice şi paraclinice clasice). Efectele favorabile s-au observat după o săptămână şi au fost maxime la 3 săptămâni. Durata medie a remisiunii a fost de 8 săptămâni.

Studiul ATTRACT (*A*nti-*T*umor Necrosis Factor *T*rial in *R*heumatoid *A*rthritis with *C*oncomitant *T*herapy) a demonstrat că infliximab administrat în combinaţie cu MTX este mai eficace decât monoterapia cu MTX în reducerea simptomelor şi semnelor clinice, ameliorarea funcţiei fizice şi a calităţii vieţii, precum şi în inhibarea progresiei leziunilor structurale (71,72).

Studiul a arătat, de asemenea, că preparatul este bine tolerat, cu o frecvenţă comparabilă a infecţiilor la ambele loturi tratate (infliximab + MTX şi placebo + MTX). Astfel, toleranţa combinaţiei infliximab + MTX a fost foarte bună. Majoritatea reacţiilor adverse au fost minore, cele mai importante fiind: infecţii de tract respirator superior (sinuzite, faringite), cefalee, dezvoltarea de Ac anti-ADN dublu catenar. Au fost descrise 5 cazuri de neoplasme la pacienţii care au primit infliximab, toate la cei care au fost trataţi cu 10 mg/kgc. Această rată de apariţie a cancerului este similară celei prevăzute statistic pentru populaţia generală.

Studiul STAR (The *S*afety of infliximab, combined with background *T*reatment, *A*mong patients with *R*heumatoid arthritis and various comorbidities) a evaluat siguranţa tratamentului cu infliximab timp de 1 an, la pacienţi cu PR ce asociau diferite comorbidităţi care puteau creşte riscul infecţiilor (diabet zaharat, insuficienţă renală, chiar şi tuberculoză tratată sau latentă, dar la care s-a asociat chimioprofilaxia) (73). Rezultatele studiului au arătat că pentru doza standard de 3 mg/kg corp rezultatele au fost similare (atât în privinţa eficacităţii cât şi a siguranţei) cu cele obţinute în ATTRACT, în care pacienţii ce prezentau comorbidităţi au fost excluşi. Un risc crescut de infecţii (inclusiv pentru tuberculoză) s-a observat în jurul săptămânii 22 doar la pacienţii care au primit 10 mg/kg corp.

Rezultate foarte interesante au fost furnizate de un studiu care a urmărit efectul unor parametri biologici asupra progresiei radiologice a bolii în cazul tratamentului cu MTX sau a combinaţiei MTX + infliximab (74). Astfel, studiul

Scanned with OKEN Scanner

ASPIRE a arătat că valori crescute ale CRP şi VSH sau o activitate crescută a bolii timp îndelungat, la începutul tratamentului cu MTX în monoterapie, constituie predictori pentru progresii radiologice rapide. La cei trataţi cu MTX şi infliximab însă, leziunile radiologice au fost minime, indiferent de activitatea bolii sau valorile reactanţilor de fază acută existente la începutul tratamentului.

Eficacitatea combinaţiei infliximab – MTX a fost demonstrată şi în cazul formelor de PR precoce. Astfel, s-a demonstrat că la pacienţii cu forme agresive de boală în ciuda tratamentului cu MTX, iniţierea rapidă a acestei combinaţii, în primii doi ani de la debutul bolii, produce o ameliorare semnificativă comparativ cu cazurile în care tratamentul s-a început mai târziu (75). În plus, în cazul tratamentului precoce, beneficiul terapeutic este obţinut pe termen lung, prin prevenirea progresiei leziunilor radiologice şi păstrarea integrităţii articulare.

O problemă importantă pe care studiile clinice au semnalat-o, dar care şi-a dovedit adevărata dimensiune abia după utilizarea largă în practică este riscul de infecţie tuberculoasă (76).

Acest risc este determinat de faptul că TNF-α are un rol major în inflamaţia cronică şi contribuie prin mecanisme variate la formarea şi stabilizarea granulomului, intervenind astfel în apărarea organismului faţă de infecţia cu *M. tuberculosis* (77). Primele date au fost furnizate de studii experimentale care au arătat că şoarecii deficienţi în TNF-α sau receptori de TNF-α au o recrudescenţă a tuberculozei, formarea granulomului la aceste animale fiind compromisă, granulomul incipient nu se poate menţine, se dezintegrează rapid şi animalele mor (78).

Frecvenţa crescută a infecţiei tuberculoase după tratamentul cu blocante TNF-α a determinat ca, în mai multe ţări, inclusiv România, să se instituie programe riguroase de screening, de monitorizare şi chiar de chimioprofilaxie, ceea ce a condus la scăderea semnificativă a acestui risc (79, 80).

Astfel, rezultatele clinice ale tratamentului cu infliximab (Remicade®) au fost foarte bune şi au permis stabilirea strategiei terapeutice pentru utilizarea acestui medicament. Doza uzuală este de 3 mg/kgc administrată în perfuzii în săptămâna 1, 2, 6 şi ulterior la 8 săptămâni. Dacă răspunsul nu este corespunzător se poate mări doza (până la 10 mg/kgc) sau se pot reduce intervalele dintre administrări. Un screening riguros pentru tuberculoză la începutul bolii, precum şi o monitorizare atentă la fiecare administrare a preparatului s-au dovedit utile în diminuarea riscului de infecţie tuberculoasă.

ADALIMUMAB

Adalimumab este un MAB de tip IgG1 anti-TNF-α complet uman. El a fost obţinut prin tehnici biologice complexe, performante, astfel încât adalimumab nu se deosebeşte structural şi funcţional de IgG1 umană şi are un timp de înjumătăţire similar cu aceasta (aproximativ 2 săptămâni). Acest MAB are o mare afinitate şi specificitate pentru TNF-α şi nu interacţionează cu alte citokine (81). El îşi exercită efectul prin blocarea TNF-α şi împiedicarea legării sale de receptorii celulari specifici.

Scanned with OKEN Scanner

Eficacitatea şi siguranţa administrării adalimumab a fost evaluată în mai multe studii mari, multicentrice, randomizate, controlate.

Studiul ARMADA a demonstrat efectele favorabile ale combinaţiei adalimumab + MTX în ameliorarea tuturor parametrilor clinici şi radiologici urmăriţi (82). Astfel, 67% dintre pacienţii care au fost trataţi cu această combinaţie au atins un răspuns ACR20 după 24 de săptămâni, faţă de numai 15% dintre cei trataţi doar cu MTX. DAS28, parametrii de evaluare a funcţiilor fizice şi a calităţii vieţii au suferit, de asemenea, o îmbunătăţire majoră la grupul tratat cu adalimumab.

Alte studii au evaluat efectele favorabile şi siguranţa tratamentului cu adalimumab în combinaţie cu un DMARD sau ca monoterapie după 1 an, atât pe plan clinic cât şi radiologic (83, 84). Astfel, rezultatele bune ale studiului ARMADA au fost confirmate de un alt studiu care a arătat că asocierea adalimumab şi MTX a dus la o remisiune a semnelor şi simptomelor bolii, precum şi la stoparea progresiei leziunilor radiologice, chiar şi la pacienţii cu forme severe de boală care nu răspunseseră la alte DMARD (84).

Efectul susţinut al adalimumabului a fost recent confirmat prin extinderea studiului ARMADA pe o perioadă de 4 ani (85). Ameliorarea semnelor şi simptomelor clinice, a activităţii bolii şi a statusului funcţional obţinută după 6 luni de tratament a fost menţinută şi după 4 ani de la iniţierea terapiei. Profilul de siguranţă a fost, de asemenea, similar cu cel înregistrat după 6 luni. În plus, mulţi pacienţi şi-au redus dozele de MTX sau corticosteroizi sau chiar au renunţat la corticoterapie, ceea ce nu a afectat eficacitatea adalimumabului pe termen lung.

Mai mult, adalimumab şi-a dovedit eficacitatea şi administrat ca monoterapie, la pacienţi cu forme severe de PR care nu au răspuns la alte DMARD (83).

Adalimumab şi-a demonstrat valoarea şi în tratamentul artritei precoce. Studiul PREMIER a urmărit eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu MTX, adalimumab sau combinaţia dintre ele, timp de 2 ani, la pacienţii cu PR precoce, agresivă, care nu primiseră anterior MTX (86). Studiul a confirmat superioritatea combinaţiei adalimumab + MTX, comparativ cu cele două monoterapii, pentru toţi parametrii urmăriţi. 49% dintre pacienţii trataţi cu combinaţia adalimumab + MTX au atins un răspuns ACR70, faţă de aproximativ 25% pentru cele 2 monoterapii. Acelaşi rezultat favorabil al combinaţiei s-a observat şi pentru DAS28 şi HAQ. În privinţa progresiei leziunilor radiologice, studiul a arătat că adalimumab administrat atât în monoterapie, cât şi în combinaţie cu MTX are capacitatea de a stopa aceste modificări. MTX în monoterapie nu a demonstrat acest lucru.

O analiză recentă a tuturor datelor legate de siguranţa tratamentului cu adalimumab din studiile clinice şi rapoartele post-marketing din SUA a arătat că profilul de siguranţă al acestuia nu se deosebeşte de al celorlalţi agenţi anti-TNF-α (87). Mai mult, rata reacţiilor adverse serioase şi a limfoamelor a fost similară cu cea întâlnită în populaţia generală.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, fiind o moleculă complet umanizată, este firesc ca imunogenitatea sa să fie mai mică. Ac anti-nucleari au fost descrişi la 12,6% dintre pacienţii trataţi cu adalimumab, faţă de 7,3% la placebo, un singur pacient dezvoltând lupus-like sindrom (83). Ac-anti-adalimumab au fost prezenţi la 12% dintre pacienţii cu adalimumab în monoterapie, procentul acestora scăzând la < 1% în cazul asocierii cu MTX (86).

Adalimumab (Humira®) este indicat în monoterapie sau asociat cu MTX în tratamentul PR moderată sau severă la pacienţi cu răspuns inadecvat la DMARD.

Doza recomandată este de 40 mg subcutanat la intervale de 2 săptămâni, respectând toate recomandările generale ale blocantelor TNF-α.

Receptori solubili de TNF-α

ETANERCEPT

Etanercept este o proteină de fuziune obţinută prin inginerie genetică, formată prin combinarea a două lanţuri identice ale receptorului TNF-α p75 (tip II) cu fragmentul Fc al IgG1 (88). Astfel, etanerceptul se leagă de TNF-α solubil, împiedicându-l să ajungă şi să se lege de receptorii săi specifici de pe celula ţintă (fig. 5). De menţionat că el se leagă doar de TNF-α solubil, nu şi de cel membranar, ceea ce determină o blocare TNF-α mai blândă. De asemenea, etanercept, spre deosebire de infliximab, se poate lega şi de TNF-β.

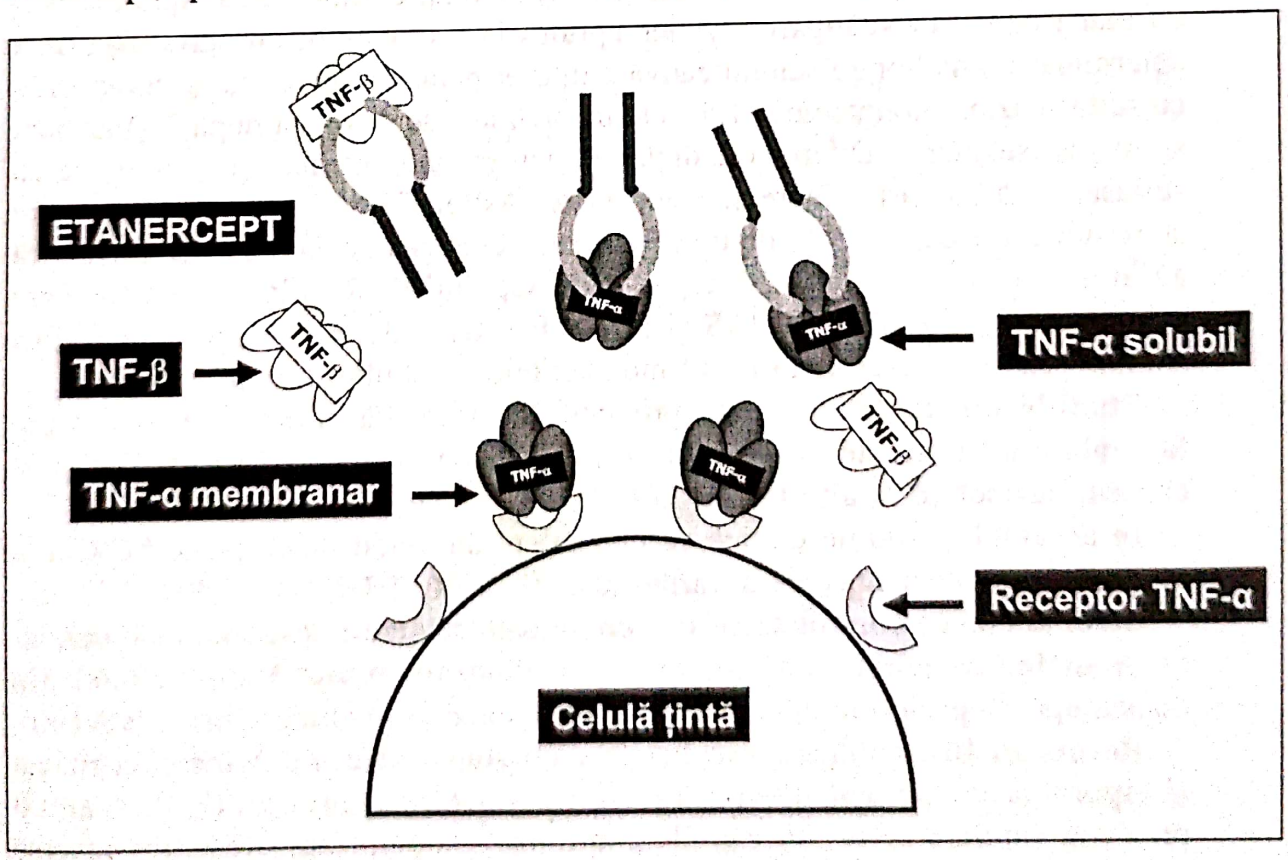


Fig. 5.
Mecanismul de acţiune al etanerceptului

Scanned with OKEN Scanner

Există multe studii clinice care au urmărit eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu etanercept în PR. Majoritatea studiilor controlate efectuate cu etanercept au folosit asocierea etanercept + MTX în comparaţie cu MTX singur, atât la pacienţii care nu mai urmaseră niciodată tratament cu MTX cât şi la cei care nu au răspuns la tratamentul iniţial cu MTX (89-92).

Astfel, studiul TEMPO (*T*rial of *E*tanercept and *M*ethotrexate with radiographic *P*atient *O*utcomes) a arătat o eficacitate bună atât în privinţa răspunsului clinic cât şi a evoluţiei leziunilor radiologice a combinaţiei etanercept – MTX comparativ cu etanercept sau MTX în monoterapie (91). Reacţiile adverse au fost minore sau moderate, majoritatea apărând în prima lună de tratament. Infecţiile severe au fost rare, 16% au dezvoltat Ac faţă de receptorul solubil şi la 15% au apărut Ac antinucleari sau anti-ADN dublu catenar. Nu s-au raportat cazuri de LES, iar afecţiunile limfoproliferative au avut aceeaşi frecvenţă pe care o au în general la pacienţii cu PR.

Studiul ADORE (*Ad*d Enbrel *O*r *Re*place Methotrexate) a urmărit eficacitatea şi siguranţa tratamentului cu etanercept în situaţia în care acesta a înlocuit MTX sau a fost adăugat la MTX la pacienţii cu forme active de boală cu un răspuns inadecvat la MTX (93). În ambele situaţii, s-a obţinut o îmbunătăţire substanţială a semnelor şi simptomelor clinice, iar tratamentul a fost bine tolerat.

Asocierea etanercept cu sulfasalazina a fost, de asemenea, evaluată într-un studiu randomizat placebo-controlat (94). S-a arătat că înlocuirea sulfasalazinei cu etanercept sau adăugarea etanerceptului la tratamentul cu sulfasalazină a determinat o ameliorare semnificativă a tuturor parametrilor urmăriţi comparativ cu sulfasalazina monoterapie. Efectele favorabile s-au observat după 2 săptămâni şi au fost susţinute. Diferenţele dintre etanercept monoterapie şi combinaţia cu sulfasalazină au fost minore şi inconstante. Astfel, 73,8% dintre pacienţii care au primit etanercept şi 74% dintre cei care au beneficiat de combinaţia terapeutică au atins un răspuns ACR 20 după 24 de săptămâni. Rezultate asemănătoare s-au obţinut şi în privinţa DAS şi HAQ. Efectele adverse înregistrate au fost similare cu cele descrise în cazul monoterapiei cu sulfasalazină.

Studiile efectuate în artrita precoce au arătat că etanercept are efecte favorabile şi în aceste cazuri (90, 95). De asemenea, el a fost eficace şi în cazurile refractare la alte DMARD (92, 96).

În ansamblu, studiile clinice cu etanercept au arătat un răspuns ACR20 la un procent de pacienţi care a variat între 59 şi 76 (97).

Studiile clinice controlate au fost continuate cu studii deschise, demonstrându-se astfel un efect susţinut, care s-a menţinut peste 2 ani, făcând din etanercept o opţiune terapeutică pe termen lung în practica clinică (98-100).

Recent au fost publicate rezultatele unui studiu care a urmărit eficacitatea şi siguranţa etanercept după 7 ani de tratament continuu (97). El a arătat rezultate similare celor din studiile controlate, randomizate. Reacţiile adverse au fost asemănătoare, atât în privinţa infecţiilor, cât şi a neoplaziilor, totuşi numărul limfoamelor a fost mai mare decât cel aşteptat. Nu s-au raportat cazuri

Scanned with OKEN Scanner

de tuberculoză. Răspunsul terapeutic s-a menţinut la majoritatea pacienţilor, mulţi dintre ei reducându-şi dozele concomitente de DMARD sau corticosteroizi.

Etanercept (Enbrel®) se administrează subcutanat, în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână.

O analiză a datelor legate de reacţiile adverse publicate în literatură asociate cu terapia cu blocante TNF-α (îndeosebi riscul de infecţii severe, insuficienţă cardiacă, neoplazii, boli demielinizante) subliniază dificultatea interpretării corecte, în condiţiile în care există posibilitatea ca acestea să fie raportate incomplet, iar numărul exact de pacienţi trataţi este greu de evaluat (101). Tocmai de aceea, se impune o monitorizare extrem de riguroasă a pacienţilor aflaţi sub tratament cu astfel de agenţi terapeutici.

Multitudinea datelor şi dovezilor aduse de ultimii ani în privinţa terapiei cu blocante TNF-α a impus realizarea unui **consens** privind utilizarea lor, care este reevaluat periodic (102). Cele mai importante direcţii legate de terapia cu blocante TNF-α sunt:

- se administrează după ce un alt DMARD a fost ineficient (în lipsa contraindicaţiilor MTX este obligatoriu);
- pot fi adăugate tratamentului anterior sau, dacă e cazul, pot înlocui un DMARD sau un alt agent biologic;
- sunt eficiente şi la pacienţii naivi la MTX;
- nu trebuie să reprezinte prima alegere în iniţierea tratamentului PR (deoarece costurile acestui tip de tratament sunt foarte mari). Totuşi, dacă pacientul are contraindicaţii pentru alte DMARD, blocantele TNF-α pot constitui terapia iniţială;
- nu există dovezi că unul dintre ele trebuie folosit mai întâi sau că unul dintre ele ar fi mai eficient, deşi există diferenţe individuale între pacienţi;
- există dovezi că sunt cost-eficiente;
- dacă sunt utilizaţi corespunzător, efectele clinice trebuie să apară în 12 săptămâni;
- în caz de ineficienţă se pot mări dozele sau se pot micşora intervalele de administrare;
- pot încetini progresia leziunilor radiologice, dar acest lucru nu trebuie să constituie un motiv pentru iniţierea terapiei;
- nu trebuie începute sau trebuie oprite în cazul apariţiei infecţiilor;
- pot reactiva TBC, de aceea bolnavii care au în antecedente o infecţie bacilară trebuie atent evaluaţi. Numeric, acest lucru s-a descris mai mult la infliximab, dar circumstanţele oferite de studiile clinice nu permit afirmarea certă a unor diferenţe în acest sens;
- terapia trebuie atent monitorizată (pentru infecţii, pancitopenie, leziuni neurologice, autoanticorpi);

Scanned with OKEN Scanner

- limfoamele au fost descrise cu o frecvenţă mai mare decât în cazul altor DMARD, dar datele nu sunt concludente;
- se impune o monitorizare atentă în caz de insuficienţă cardiacă congestivă severă;
- nu sunt recomandaţi în caz de infecţie cu virusuri hepatitice C sau B, deşi unele date au arătat că nu influenţează funcţia hepatică sau încărcătura virală;
- în caz de sindrom lupus-like terapia trebuie oprită; prezenţa Ac antinucleari nu creşte riscul acestei complicaţii;
- nu s-a stabilit influenţa acestei terapii asupra lactaţiei, vaccinurilor vii atenuate;
- sunt contraindicaţi în caz de suferinţe demielinizante.

B. IL-1 ca ţintă terapeutică

Antagonistul de receptor de IL-1 (IL-1ra)

IL-1ra este un antagonist natural care se leagă de ambele tipuri de receptori de IL-1, tip I şi tip II, fără ca prin aceasta să fie stimulată celula. Sunt necesare cantităţi mult mai mari de antagonist, faţă de cantităţile corespunzătoare din citokina respectivă, pentru a produce un efect inhibitor. *In vitro,* IL-1ra blochează sinteza de colagenaze şi PGE2 în condrocite şi celulele sinoviale, inhibă degradarea proteoglicanilor şi determină reducerea sintezei de glucozaminoglicani (103). *In vivo,* reduce inflamaţia articulară în artritele experimentale (104).

Pornind de la aceste premise, a fost sintetizat un IL-1Ra uman recombinat denumit **anakinra** şi utilizarea sa a fost aprobată în tratamentul PR.

În ultimii ani au fost efectuate mai multe studii randomizate, placebo-controlate cu anakinra în PR (105-108).

Evaluarea a fost complexă şi a vizat atât efectele asupra semnelor şi simptomelor bolii, cât şi asupra capacităţii funcţionale a pacienţilor. La dozele mai mici de 75 mg/zi nu s-au observat efecte benefice. Efectul terapeutic s-a obţinut rapid la dozele de 100-150 mg/zi, după aproximativ 2 săptămâni şi ameliorarea s-a produs la un număr semnificativ mai mare de pacienţi comparativ cu placebo. Rezultate optime au fost obţinute cu doza de 2 mg/kgc/zi.

Evaluarea modificărilor structurale s-a făcut prin măsurarea scorurilor radiologice la 0, 24 şi 48 de săptămâni, arătând o încetinire a progresiei leziunilor articulare şi o împiedicare a apariţiei eroziunilor osoase noi la cei trataţi cu anakinra (109-111).

Toleranţa preparatului a fost de asemenea bună, cea mai frecventă reacţie adversă fiind iritarea la locul injecţiei (112). Alte reacţii adverse întâlnite au fost: exacerbarea artritei, artralgii, dureri abdominale, infecţii de tract respirator superior.

Scanned with OKEN Scanner

Receptorul solubil de IL-1

Există un receptor solubil de IL-1 natural, reprezentat de IL-1R tip II solubil. Totuşi, IL-1R tip I inhibă mai puternic IL-1α decât inhibă IL-1R tip II lanţurile de IL-1β. A fost obţinut un IL-1R tip I fuzat cu porţiunea Fc de IgG1. Acesta a fost eficient pe modele animale, în suferinţe diverse (113). Receptorul recombinat a fost administrat intra-articular unor bolnavi cu PR activă cu beneficiu modest (probabil datorită unui efect mai redus pe IL-1β).

Anticorpii monoclonali anti IL-1

S-a folosit un tip de anticorpi monoclonali anti IL-1β murinic, care s-a dovedit eficient în artritele experimentale la şoareci (114, 115). Nu există încă studii la om.

Ideea asocierii terapiei anti-TNF-α cu cea anti-IL-1, deşi justificată teoretic, nu a fost confirmată în studii experimentale şi clinice (116).

C. *Citokine „antiinflamatoare"*

Există însă şi citokine care au rolul de a supresa răspunsul imun. Astfel de citokine sunt: IFN-γ, TGF-β, IL-4 şi IL-10.

IFN-γ are capacitatea de a supresa răspunsul inflamator prin antagonizarea efectelor altor citokine proinflamatorii (66). Există mai multe studii clinice legate de tratamentul cu IFN-γ în PR, dar rezultatele sunt contradictorii (studiile clinice nu au confirmat rezultatele bune obţinute experimental). IL-4 şi IL-10 inhibă sinteza de citokine a limfocitelor Th1, celulă puternic implicată în patogenia PR. IL-4 şi IL-10 pot fi astfel agenţi terapeutici utili în această boală. În câteva studii experimentale, administrarea IL-4 a ameliorat manifestările clinice ale bolii.

D. *Alte citokine*

Există în desfăşurare studii experimentale şi clinice care au în vedere alte ţinte citokinice (IL-6, IL-15, IL-18), dar valoarea lor ca agenţi biologici în tratamentul PR urmează să fie evaluată.

Agenţi biologici non-citokinici

A. *Blocarea activării limfocitului T*

Activarea limfocitului T este un proces esenţial în desfăşurarea răspunsului imun. În PR, activarea limfocitului T este de asemenea un eveniment central, care coordonează toate celelalte mecanisme ce stau la baza perpetuării răspunsului imun patologic şi a inflamaţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Activarea limfocitului T este însă un proces complex, care presupune pe lângă recunoaşterea epitopului antigenic asociat cu molecule MHC şi alte căi, aşa cum s-a arătat în capitolul dedicat patogeniei.

Un rol important în acest sens revine moleculelor co-stimulatoare. Astfel, pe suprafaţa CPA specializate există moleculele co-stimulatoare cheie: CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), B7-H1, B7-DC, CD40, CD11a/b/c, ICAM-1 (CD54) şi ICAM-3 (CD50) (117). Acestea sunt homodimeri, aparţin superfamiliei imunoglobulinelor şi sunt exprimate constitutiv pe suprafaţa macrofagelor şi a celulelor dendritice. Ele interacţionează cu contrareceptorii lor de pe suprafaţa limfocitului T.

Dintre aceste căi de co-stimulare, cea mai bine studiată este cea reprezentată de CD80/86 de pe CPA şi contrareceptorii lor CD28/CTLA-4 (CD152) de pe suprafaţa limfocitului T (fig. 6). CD28 este considerat cel mai puternic ligand co-stimulator de pe suprafaţa limfocitului T naiv (118).

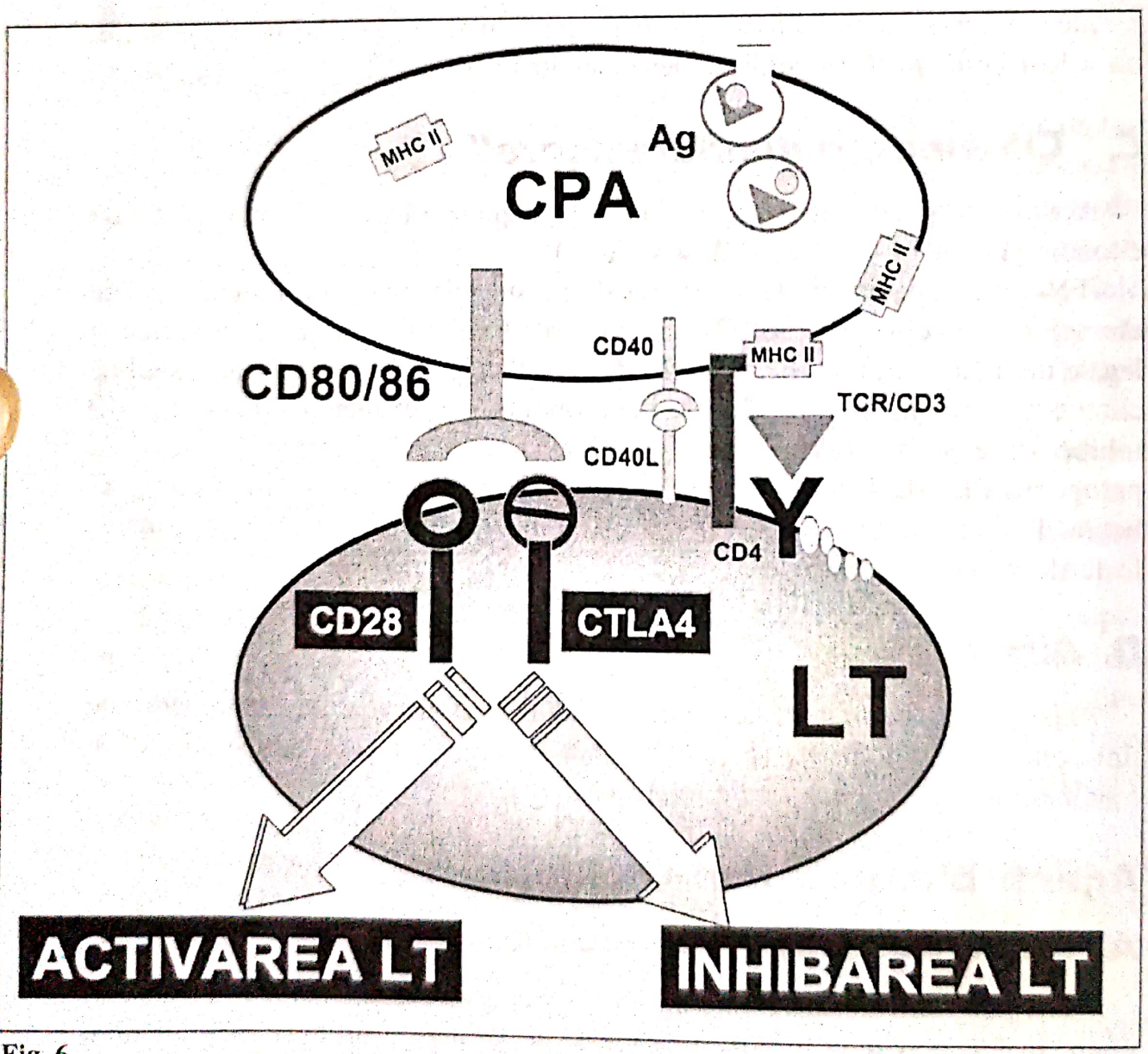


Fig. 6.
Activarea limfocitului T pe calea co-stimulatoare CD80/86 – CD28

Scanned with OKEN Scanner

Prin interacţiunea CD80-86/CD28, limfocitul T este activat, cu toate consecinţele ce decurg de aici (activarea altor celule, creşterea producţiei de citokine, mai ales IL-2 etc.). Ligandul alternativ pentru CD80/86 este CTLA-4 (*C*ytotoxic *T*-*L*ymphocyte *A*ntigen), un antigen endogen exprimat pe suprafaţa limfocitului T. CTLA-4 are afinitate înaltă pentru CD80/86, mai mare decât a CD28, iar legarea sa are efect inhibitor asupra activării limfocitului T. În mod normal, din echilibrul dintre legarea CD80/86 cu CD28 sau CTLA-4 rezultă stimularea sau inhibarea activării limfocitului T (fig. 6).

Blocarea acestei căi de co-stimulare (CD80/86 – CD28) va duce la inhibarea activării limfocitului T.

Abataceptul este un receptor solubil recombinat, complet umanizat, obţinut prin fuziunea domeniului extracelular al CTLA-4 cu fragmentul Fc al moleculei de IgG1. El este primul reprezentant al unei noi clase de agenţi biologici care ţintesc modularea activării limfocitului T. Abataceptul se leagă de CD 80/86 de pe CPA, având o afinitate mult mai mare decât CD28 şi în felul acesta blochează co-stimularea pe această cale şi, în consecinţă, blochează activarea limfocitului T (fig. 7). Prin acţiunea sa selectivă asupra CD80/86, abataceptul permite însă activarea pe alte căi, astfel încât activarea limfocitului T nu este complet compromisă.

Eficacitatea abataceptului în tratamentul PR a fost demonstrată în mai multe studii clinice. Astfel, un prim studiu a arătat că abataceptul este eficace în controlul bolii ca monoterapie la pacienţi care nu au răspuns la DMARD (119). Asocierea abatacept cu MTX s-a dovedit superioară după un an, comparativ cu tratamentul cu MTX singur, atât în controlul semnelor clinice, cât şi în ameliorarea funcţiei fizice şi a calităţii vieţii (120).

Un studiu de fază III a demonstrat că abataceptul în combinaţie cu MTX administrat timp de un an are capacitatea de a ameliora nu doar semnele clinice, capacitatea funcţională sau calitatea vieţii, ci şi de a încetini progresia leziunilor radiologice faţă de MTX singur (121).

De asemenea, abataceptul s-a dovedit eficace şi la pacienţii care nu au răspuns la blocantele TNF-α, într-un studiu de fază III, în care a fost asociat cu DMARD clasice (122).

Siguranţa în administrarea abataceptului a fost obiectivul principal în studiul ASSURE (*A*batacept *S*tudy of *S*afety in *U*se with Other *R*A Therapies), în care abataceptul a fost asociat cu DMARD clasice sau agenţi biologici (123). În cazul asocierii cu DMARD clasice, cele mai importante reacţii adverse au fost infecţiile, mai ales cele de tract respirator superior sau cele urinare. Incidenţa neoplaziilor a fost comparabilă cu cea din grupul placebo, dar potenţialul abataceptului de a induce dezvoltarea suferinţelor maligne trebuie evaluată în continuare. Au mai fost citate: cefalee, ameţeli, tuse, reacţii legate de perfuzie, dureri lombare.

Scanned with OKEN Scanner

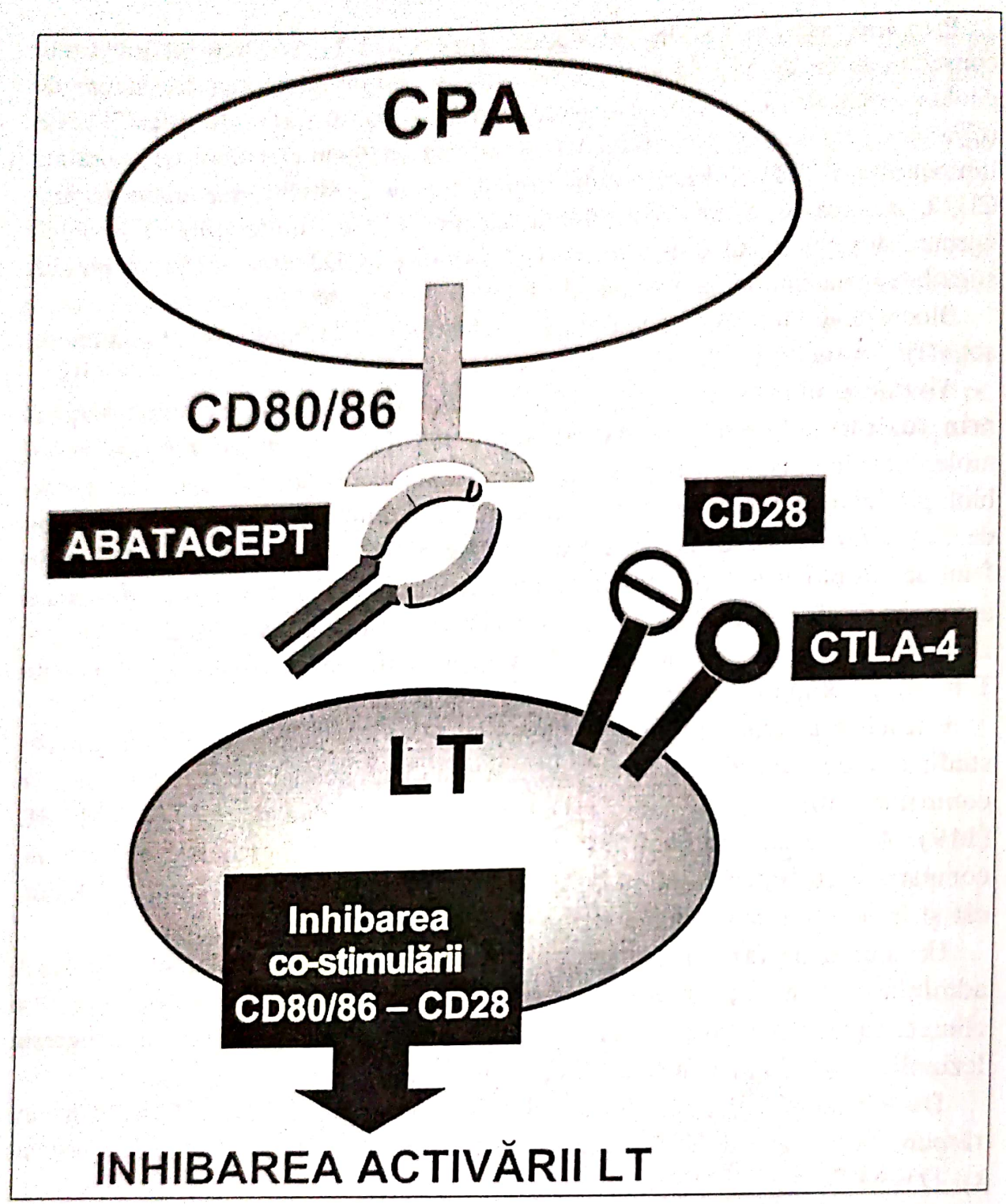


Fig. 7.
Mecanismul de acţiune al abataceptului

În cazul asocierii abataceptului cu alţi agenţi biologici, reacţiile adverse au fost semnificativ mai multe (infecţii, neoplazii, afecţiuni gastro-intestinale, ale sistemului nervos), ceea ce conduce la ideea că o astfel de combinaţie nu trebuie folosită.

Abataceptul (Orencia®) a fost aprobat în tratamentul formelor moderate sau severe de PR, la pacienţii cu răspuns inadecvat la unul sau mai mulţi

Scanned with OKEN Scanner

DMARD sau blocanţi TNF-α. El poate fi administrat ca monoterapie sau în combinaţie cu un DMARD clasic, nu însă şi cu alţi agenţi biologici. Doza recomandată este de 500-1000 mg (în funcţie de greutatea pacientului) administrată sub formă de perfuzie endovenoasă în 30 de minute (124). Administrarea se repetă după 2 şi 4 săptămâni de la prima perfuzie şi apoi la fiecare 4 săptămâni.

Alte modalităţi de blocare a limfocitului T au avut în vedere **CD4**. MAB anti-CD4 au fost, de altfel, unii dintre primii agenţi biologici utilizaţi (125). Ei pot bloca interacţiunea dintre CD4/MHC II, asocierea CD4 cu TCR sau pot modula expresia receptorilor de pe suprafaţa limfocitului T. În ciuda unor date experimentale încurajatoare, rezultate clinice au arătat o tolerabilitate scăzută şi o eficacitate pasageră, astfel încât blocarea CD4 este în continuare în studiu.

CDw52, un Ag de suprafaţă de pe majoritatea limfocitelor şi monocitelor din periferie, a fost şi el avut în vedere ca posibilă ţintă terapeutică. Faţă de acest Ag s-a obţinut un tip de MAB umanizaţi (CAMPATH-1H) (125). Deşi în cazul utilizării sale s-a realizat un beneficiu clinic, depleţia periferică a limfocitelor T a fost severă şi prelungită, peste 32 de luni. Frecvenţa infecţiilor a fost mare. Alte reacţii adverse importante au fost: febră mare, greaţă, hipotensiune, manifestări atribuite limfolizei şi eliberării de citokine.

B. Blocarea limfocitului B

Cu toate progresele remarcabile reprezentate de terapia anti-TNF-α, 25-40% dintre pacienţi nu răspund la tratamentul cu aceşti agenţi biologici (126). De aici a apărut şi preocuparea pentru găsirea unor soluţii terapeutice noi.

Limfocitul B este implicat la numeroase niveluri în patogenia PR. El poate juca rol de CPA, contribuind la activarea limfocitului T, produce citokine proinflamatoare şi autoAc care perpetuează procesul imunopatogenic (127, 128). Aceste dovezi justifică interesul pentru găsirea unor modalităţi de blocare a limfocitului B.

CD20 este un receptor care se găseşte pe suprafaţa limfocitelor B, nu însă şi pe celulele stem sau plasmocite. Blocarea sa determină depleţia subpopulaţiilor de limfocite B periferice printr-un mecanism de citotoxicitate celulară, activarea complementului şi stimularea apoptozei (129). Toate acestea fac din CD20 o ţintă ideală pentru blocarea limfocitului B.

Rituximab este un MAB chimeric îndreptat împotriva CD20 de pe suprafaţa limfocitului B (fig. 8). El a fost folosit cu succes în tratarea limfoamelor non-Hodgkiniene (130).

Studii clinice au demonstrat că rituximab este eficace şi în tratamentul PR, în monoterapie sau asociat cu alţi agenţi, inclusiv MTX, ameliorând simptomele clinice ale bolii (131-133). Eficacitatea monoterapiei s-a dovedit inferioară combinaţiei cu MTX.

Studiul REFLEX (*R*andomized *E*valuation of *L*ong-Term *Ef*ficacy of Rituximab in RA) a arătat că, la 24 de săptămâni, rituximab în asociere cu

Scanned with OKEN Scanner

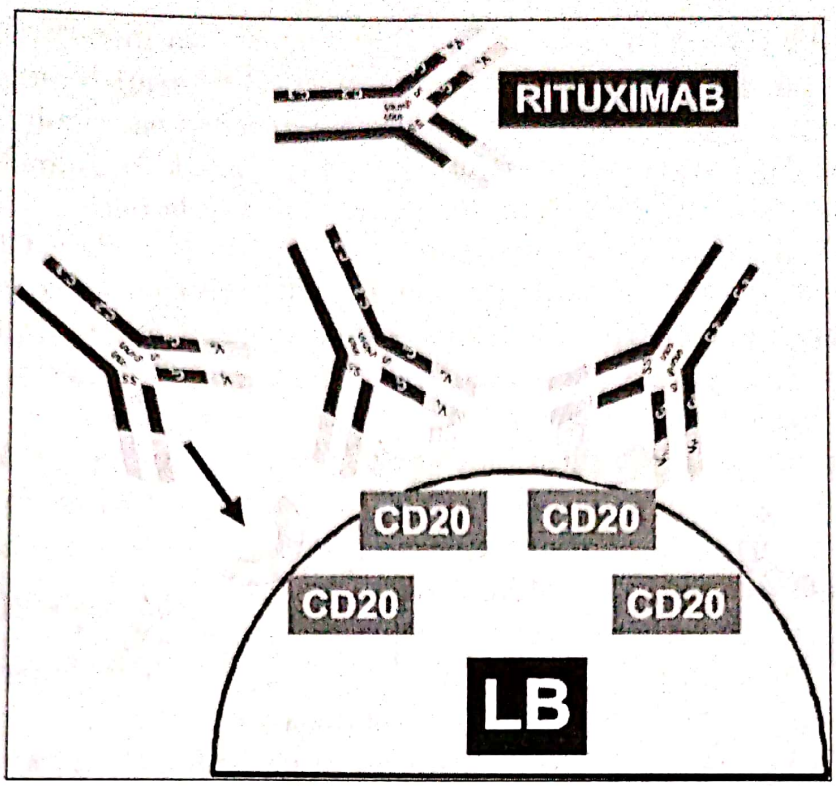


Fig. 8.
Mecanismul de acţiune al rituximabului

MTX a ameliorat semnificativ parametrii clinici incluşi în setul ACR, funcţia fizică, calitatea vieţii comparativ cu MTX singur, la pacienţi care au avut un răspuns inadecvat la 1 sau mai mulţi blocanţi TNF-α (134). La 24 de săptămâni procentul de pacienţi care au avut un răspuns ACR20 a fost de 51 în grupul tratat cu rituximab + MTX, faţă de 18 în cel tratat cu placebo + MTX. De asemenea, s-a demonstrat şi o tendinţă de stopare a progresiei leziunilor radiologice, fapt confirmat şi la un an de tratament (135).

Profilul de siguranţă al rituximabului a fost foarte bun, cele mai frecvente reacţii adverse fiind cele legate de perfuzia intravenoasă. Administrarea prealabilă a 100 mg metil-prednisolon i.v. a diminuat aceste neajunsuri. Cu o incidenţă uşor mai mare s-au observat infecţiile, dar cele severe au fost egale ca număr cu cele din grupul placebo. Nu s-au raportat cazuri de tuberculoză sau neoplazii. Acelaşi profil de siguranţă s-a menţinut şi după a doua administrare.

Toate aceste rezultate promiţătoare legate de rituximab au făcut necesară stabilirea cu exactitate a locului pe care acest nou agent îl ocupă în strategia terapeutică a PR. Pentru aceasta, în 2006 a avut loc o reuniune care a adunat experţi din Europa şi Canada în vederea realizării unui consens legat de terapia cu rituximab (MabThera®) în PR (136). Concluziile reuniunii au fost următoarele:

- Rituximab este indicat la pacienţii cu forme medii şi severe de PR, care au indicaţie de tratament cu agenţi biologici şi au avut un răspuns inadecvat la 1 sau mai mulţi agenţi anti TNF-α.

Scanned with OKEN Scanner

- Pacienţii care au indicaţie de tratament cu agenţi biologici, dar au contraindicaţie pentru blocanţi TNF-α, ar putea avea de asemenea indicaţie.
- Înaintea începerii tratamentului este necesar un screening care să includă, pe lângă examenul clinic şi testele de rutină, teste pentru hepatita B şi dozarea Ig.
- Doza indicată este de 1000 mg în perfuzie intravenoasă, cu repetarea administrării după 2 săptămâni. Înaintea perfuziei cu rituximab se administrează 100 mg metilprednisolon i.v. Tratamentul se asociază cu MTX oral.
- Evaluarea se face la 6 luni de tratament. Se urmăreşte o îmbunătăţire cu cel puţin 1,2 a DAS28.
- O nouă cură de 2 perfuzii la interval de 2 săptămâni se poate face după 6-12 luni, în funcţie de activitatea bolii (DAS28 = 3,2 sau creşterea DAS28 = 0,6).
- Reacţiile adverse constau mai ales în reacţii legate de perfuzia i.v. (cu precădere la prima administrare) şi o uşoară creştere a riscului de infecţii. Alte reacţii adverse raportate în oncologie nu au fost întâlnite la pacienţii cu PR.
- Contraindicaţiile sunt: alergia la rituximab, comorbidităţi severe, sarcina.

Eficacitatea şi siguranţa pe termen lung a rituximab, la diferite categorii de pacienţi cu PR, sunt în continuare în curs de evaluare în mai multe studii clinice.

C. Blocarea interacţiunii limfocit T/limfocit B

Colaborarea dintre limfocitul T activat şi limfocitul B este esenţială în desfăşurarea răspunsului imun de tip umoral. La realizarea ei contribuie, printre altele, o pereche de molecule de adeziune, CD40 de pe limfocitul B şi ligandul său gp39 de pe limfocitul T activat. Anticorpii monoclonali anti gp40 blochează legarea de limfocitul B şi implicit activarea limfocitului B (137).

D. Monocitele şi macrofagele ca ţinte terapeutice

Monocitele şi macrofagele au un rol extrem de important în perpetuarea răspunsului imun din PR. Până în prezent, în ciuda acestui fapt, nu s-au făcut încercări terapeutice care să aibă drept ţintă aceste celule. Administrarea anticorpilor monoclonali anti CD4 a produs însă şi o depleţie a monocitelor (138).

E. Moleculele de adeziune ca ţinte antigenice

Moleculele de adeziune de pe suprafaţa endoteliului şi liganzii acestora de pe suprafaţa leucocitelor determină în procesul inflamator tipul de celulă implicată şi locul unde aceasta va migra. Prin întreruperea acestei interacţiuni se poate face un blocaj al lanţului inflamator.

Scanned with OKEN Scanner

Folosirea MAB murinici anti ICAM-1 şi FLA-1 a ameliorat manifestările de artrită indusă experimental la animale (139). Un tip de anticorpi monoclonali murinici (IgG2a mAb) faţă de ICAM-1 a fost folosit şi la un lot de pacienţi cu PR refractară (140). La un număr semnificativ de bolnavi s-a obţinut o ameliorare de durată (3 luni). Majoritatea pacienţilor au prezentat însă febră, greaţă, vărsături, cefalee, fără a se observa o creştere a riscului de infecţii.

Totodată, orice modalitate terapeutică de inhibare a TNF-α inhibă expresia moleculelor de adeziune în articulaţii.

Alte ţinte terapeutice

Un interes tot mai mare se manifestă în ultima vreme în vederea găsirii unor modalităţi tot mai subtile de inhibare a procesului inflamator Astfel, blocarea factorului NF-κB şi a altor căi de semnalizare intracelulară (inhibitori de MAP-kinaze, TRACE, BLYSS, APRIL) reprezintă tendinţe ce se prefigurează în viitor (57, 137, 141, 142).

1.5. Terapia combinată

Terapia combinată a început să fie utilizată încă din anii '80, indicaţia acestei terapii fiind de obicei reprezentată de lipsa de eficienţă a monoterapiei (143). Efectele terapeutice sunt aditive sau sinergice, eficienţa fiind reală, dar nu spectaculoasă, cu excepţia cazurilor în care se utilizează în combinaţie un agent biologic. Reacţiile adverse sunt comparabile cu cele ale monoterapiei. Epitopul reumatoid este un indicator de răspuns bun la terapia combinată.

Studiul COBRA (*Co*mbinatietherapie *B*ij *R*eumatoide *A*rtritis) a lansat pentru prima oară ideea unui tratament combinat agresiv în PR precoce (144). Combinaţia utilizată în acest studiu a constat în: **prednison** (iniţial 60 mg/zi, cu scăderea treptată a dozei după 6 săptămâni până la 7,5 mg/zi şi întrerupere după 28 de săptămâni), **MTX** (7,5 mg/săptămână, cu reducerea dozelor şi întreruperea administrării după 40 de săptămâni) şi **sulfasalazină** (2 g/zi menţinută pe termen lung). Această combinaţie a fost comparată cu monoterapia cu sulfasalazină (2 g/zi). Evaluarea rezultatelor după 56 de săptămâni a arătat superioritatea combinaţiei celor trei medicamente în reducerea activităţii bolii şi încetinirea leziunilor radiologice. Mai mult decât atât, după un an şi jumătate, leziunile radiologice au avut o progresie mai lentă la pacienţii care au beneficiat de terapia combinată.

Ulterior, un alt studiu a evaluat evoluţia clinică, funcţională şi radiologică a pacienţilor incluşi în studiul COBRA după 5 ani (19). S-a demonstrat astfel că la pacienţii la care s-a folosit precoce o terapie combinată, progresia leziunilor radiologice a fost mult mai lentă după 5 ani de la iniţierea tratamentului, indiferent de schemele terapeutice utilizate ulterior. Se subliniază astfel necesitatea introducerii cât mai precoce a unui tratament agresiv, într-un interval

Scanned with OKEN Scanner

de timp relativ îngust (aproximativ 6 luni) care constituie o adevărată „fereastră de oportunitate". Dacă tratamentul se încadrează în acest interval, supresia leziunilor radiologice este nu doar semnificativă, ci şi susţinută.

Astăzi terapia combinată este larg folosită. MTX este cel mai utilizat preparat şi în combinaţiile terapeutice. Rezultate bune s-au raportat în asocierea MTX cu ciclosporina, sulfasalazina şi hidroxiclorochina (145).

Combinaţia MTX cu leflunomide este bine fundamentată atât teoretic cât şi prin prisma rezultatelor studiilor clinice (22, 23, 55, 146, 147). Mecanismul lor de acţiune este diferit, cei doi agenţi exercitându-şi efectul imunosupresor pe alte căi enzimatice. Studiile clinice arată o eficienţă superioară în cazul administrării terapiei combinate, iar efectele adverse au fost similare celor apărute în cazul tratamentului cu fiecare medicament în parte.

Toate studiile clinice, cu toţi agenţii biologici, au demonstrat, aşa cum am arătat anterior, evidenta superioritate, pe plan clinic, funcţional, radiologic, a combinaţiilor cu un DMARD clasic. Acest lucru face din utilizarea lor concomitentă o atitudine justificată, chiar obligatorie, în lipsa contraindicaţiilor.

În ciuda folosirii tot mai mari a terapiei combinate, încă mai sunt controverse cu privire la modul de introducere a medicamentelor. Există adepţi atât pentru o abordare de tip „step-up", în care medicamentele se introduc treptat, cât şi pentru o abordate de tip „step-down" (aşa cum s-a utilizat în studiul COBRA), în care se începe cu o schemă de 2-3 medicamente care, în funcţie de răspunsul terapeutic, se reduce ulterior (146). Cei mai mulţi autori recomandă însă modalitatea de lărgire progresivă a schemei terapeutice.

2. TERAPIA GENICĂ

Principiul general al terapiei genice constă în aceea că gene normale pot fi transferate în celule ale gazdei afectate, astfel încât să poată exprima produşii lor normali de sinteză.

Deşi PR nu este o suferinţă legată de o singură mutaţie genetică, cercetările ultimilor ani au identificat căi patogenice care pot fi corectate prin transfer genetic (148). Există de asemenea multe semne de întrebare legate de modalitatea optimă de administrare, sistemic sau local. Administrarea locală, intraarticulară, prin tehnici *in vivo* sau *ex vivo* a fost utilizată în marea majoritate a studiilor. Această modalitate de administrare asigură şi o tolerabilitate superioară a tratamentului, deoarece nu produce efecte adverse sistemice.

În 1996, Evans a realizat primul transfer de gene în PR şi a iniţiat primul studiu clinic (149). S-a utilizat transferul genetic al genei care codifică IL-1Ra. Gena poate fi inserată cu succes în genomul unui fibroblast sinovial cu ajutorul unui vector retroviral. Cartilajul care a fost grefat cu fibroblaşti sinoviali de PR a fost degradat progresiv, iar invazia cu fibroblaşti a fost marcată. Deşi transferul IL-1ra în fibroblaştii sinovialei nu a afectat comportamentul invaziv

Scanned with OKEN Scanner

al acestor celule, degradarea pericelulară a cartilajului din jurul condrocitelor a fost limitată.

De altfel, cele mai folosite ţinte utilizate în terapia genică au fost, aşa cum era de aşteptat, citokinele (150). Transferul receptorului p55 al TNF-α, după acelaşi model, nu a produs însă ameliorări semnificative. Blocarea combinată a IL-1 şi TNF-α se anunţă o variantă promiţătoare, cu rezultate superioare blocării fiecărei citokine în parte.

Primele studii care au utilizat citokine anti-inflamatoare precum IL-10 sau IL-4 au condus, de asemenea, la rezultate încurajatoare. Studiile ulterioare au relevat că în cazul administrării genei pentru IL-10, peste 50% dintre fibroblaştii din PR au încorporat secvenţa genetică a IL-10, ceea ce a produs o scădere a invaziei cartilajului (151, 152).

Interferarea factorului NFκB, cel mai important factor transcripţional în inflamaţie, s-a realizat prin IκB-adenovirus şi a determinat blocarea citokinelor proinflamatoare de tip TNF-α, IL-1 sau IL-6 (150).

Alte ţinte avute în vedere au fost: MMP, molecule co-stimulatoare sau mecanismele apoptozei.

Totuşi, terapia genică în PR, în ciuda unor rezultate izolate încurajatoare legate de modalităţi diferite de a introduce o genă într-o articulaţie, este încă incipientă şi necesită cercetări suplimentare.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

În stadiile precoce se poate apela la tratament chirurgical pentru realizarea unei sinovectomii (în cazul unei articulaţii rezistente la tratamentul medicamentos), intervenţii pentru sindromul de canal carpian, rupturi tendinoase, subluxaţia atlanto-axială, ruptura chistului Baker. În stadiile tardive, în care s-a ajuns la anchiloză, artroplastia cu protezarea totală a articulaţiei respective este singura metodă terapeutică ce poate ameliora statusul funcţional al pacientului.

4. TRATAMENTUL BALNEO-FIZICAL

Tratamentul balneo-fizical trebuie aplicat cu mare prudenţă pacienţilor cu PR şi trebuie rezervat doar perioadelor de remisiune a bolii (în caz contrar poate prelungi puseele evolutive). El constă mai ales în kineto- şi hidroterapie, care pot ameliora durerea, reduc inflamaţia, tonifică musculatura, previn osteoporoza şi atrofiile musculare.

Progresele spectaculoase făcute în desluşirea patogeniei PR aduse de ultimii ani s-au soldat inevitabil şi cu progrese terapeutice, consecinţă firească a înţelegerii superioare a mecanismelor imune implicate în apariţia şi perpetuarea acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie:

1. Breedveld F. Treatment of early disease. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:409-15.
2. Riise T, Jacobsen B, Gran J. Changes in therapy of rheumatoid arthritis during the period 1979 to 1996. Scand J Rheumatol 2001;30:199-202.
3. Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis. Lancet 2001;358:903-11.
4. van der Heijde D. Joint erosion and patient with early rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1995;34S:74-8.
5. Sundy J, St Clair E. Early DMARD therapy for RA. J Musculoskel Med 2002;19:395-403.
6. van der Horst-Bruinsma I, Speyer I, Visser H. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. Br J Rheumatol 1998;37:1084-8.
7. Pincus T, Brooks R, Callahan L. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann Intern Med 1994;120:26-34.
8. Ward M. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study design? Arthritis Rheum 2001;44:1467-9.
9. Sturrock R. Disease-modifying antirheumatic drugs. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology. London: Elsevier-Saunders, 2003:399-404.
10. Crofford L. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and analgesics. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:268-82.
11. Siegle I, Klein T, Backman J. Expression of cicloxygenase 1 and 2 in human synovial tissue. Differential elevation of cyclooxigenase 2 in inflammatory joint diseases. Arthritis Rheum 1998;41:122-9.
12. Furst D, Kolba K, Fleischmann R. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 weeks multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. J Rheumatol 2002;29:436-46.
13. Emery P, Zeidler H, Kvien T. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. Lancet 1999;345:2106-11.
14. Matsumoto A, Melian A, Mandel D. Randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:1623-30.
15. Collantes E, Curtis S, Lee K. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. BMC Farm Pract 2002;3:10-20.
16. Pitsillides A, Will R, Bayliss M. Circulating and synovial fluid hyaluronan levels. Effects of intraarticular corticosteroid on the concentration and the rate of turnover. Arthritis Rheum 1994;37:1030-8.
17. Khanna D, Paulus H. Corticosteroids. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:283-302.
18. Kirwan J. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. N Engl J Med 1995;333:142-6.
19. Landewe R, Boers M, Verhoeven A. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structure benefits of a brief intervention. Arthritis Rheum 2002;46:347-56.
20. van Everdingen A, Jacobs J, Siewertsz D. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 2002;136:1-12.
21. Saag K. Low-dose glucocorticoids are neither safe noreffective for long-term treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001;45:468-71.
22. Weinblatt M. Methotrexate. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001:841-52.
23. Lee D, Weinblatt M. Methotrexate. In: St. Clair E, Pisetsky D, Haynes B, eds. Rheumatoid Arthritis. 1 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:303-14.
24. Seriolo B, Straub R. Anti-inflammatory mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001;60:729-35.
25. Merrill J, Shen C, Schreibman D. Adenosine A1 receptor promotion of multinucleated giant cell formation by human monocytes. A mechanism for methotrexate-induced nodulosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1997;40:1308-15.
26. Battistone M, Williams H. Disease-modifying antirheumatic drugs: methotrexate. In: Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M, eds. Rheumatology. London: Elsevier-Saunders, 2003:417-30.
27. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:14-21.
28. Cohen S, Cannon G, Schiff M. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Arthritis Rheum 2001; 44:1984-92.

Scanned with OKEN Scanner

109. Genant H. Interleukin-1 receptor antagonist treatment of rheumatoid arthritis patients: radiologic progression and correlation of Genant/Sharp and Larsen scoring methods. Semin Arthritis Rheum 2001;30(suppl.2):26-32.
110. Tarp U, Garred P, Jurik A, Bendtzen K. Autoantibodies against interleukin 1alpha antagonist in rheumatoid arthritis: association with long term radiographic autcome. Ann Rheum Dis 2002:598-602.
111. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiological assessment. Semin Arthritis Rheum 2001;30(suppl.2):21-5.
112. Fleishmann R. Safety of anakinra, a recombinant interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1a), in patients with rheumatoid arthritis and comparison to anti-TNF alpha agents. Clin Exp Rheumatol 2002;20(suppl.27):s35-41.
113. Dawson J, Engelhardt P, Kastelic T, Cheneval D. Effects of soluble interleukin-1 tipe II receptor on rabbit antigen-induced arthritis: clinical, biochemical and histological assesment -. Rheumatol 1999;38(5):401-406.
114. Joonsten L, Helsen M, Saxne T. IL-1 alphabeta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflamation. J Immunol 1999;163(9):5049-551-4.
115. Miossec P. Anti-interleukin 1alpha autoantibodies. Ann Rheum Dis 2002;61:577-9.
116. van den Berg W. Is there a rationale for combined TNF and IL-1 blocking in arthritis? Clin Exp Rheumatol 2002;20(suppl.28):s21-5.
117. Goronzy J, Weyand C. T-cell regulation in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2004;16:212-7.
118. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunobiology: The imune system in health and disease. 6 ed. New York: Garland Science Publishing, 2005.
119. Moreland L, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002;46:1470-9.
120. Kremer J, Dougados M, Emery P, Durez P. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: 12 month results of a IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005;52:2263-71.
121. Kremer J, Genant H, Moreland L, Russell A, Emery P. Effect of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006;144:865-76.
122. Genovese M, Becker J, Schiff M. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005;353:1114-23.
123. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker J, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 2006;54:2807-16.
124. BMS C. Orencia (Abatacept). Prospectul medicamentului 2005.
125. Veale D, Reece R, Parsons W, Radjenovic A. Intra-articular primatised anti-CD4: efficacy in resistant rheumatoid knees. A study of combined arthroscopy, magnetic resonance imaging and histology. Ann rheum Dis 1999;58(6):342-349.
126. Van Vollenhoven R, Carli C, Bratt J, Klareskog L. Six year report of the STURE Registry for biologicals in rheumatology: satisfactory overall results but plenty of room improvement. Arthritis Rheum 2005;52S:9:S135.
127. Dorner T, Burmester G. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. Curr Opin Rheumatol 2003;15:246-52.
128. Takemura S, Klimiuk P, Braun A, Goronzy J, Weyand C. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. J Immunol 2001;167:4710-8.
129. Reff M, Carner K, Chambers K. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. Blood 1994;83:435-45.
130. Anderson D, Grillo-Lopez A, Varns C. Targeting anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti-CD20 antibody in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. Biochem Soc Trans 1997;25:705-8.
131. Edwards J, Cambrigde G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocyte. Rheumatology (Oxford) 2001;40:205-11.
132. Edwards J, Szczepanski, Emery P. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004;350:2572-81.
133. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Kavanaugh A. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). Arthritis Rheum 2006;54:1390-400.
134. Cohen S, Emery P, Greenwald M. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006;54:2793-806.
135. Keystone E, Emery P, Peterfy C, Tak P. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 2006;65:58S.
136. Smolen J, Keystone E, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006;o:1-8.
137. Fleischmann R. Biology therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatol News 2002;(suppl.I):3-4.
138. Strand C, Keystone E. Biological agents for the tratment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology.

Scanned with OKEN Scanner

ANEXĂ

Indicele funcţional HAQ (Health Assessment Questionnaire)

	Fără nici o dificultate	Cu oarecare dificultate	Cu multă dificutate	Imposibil de efectuat
Îmbrăcare şi autoîngrijire: Puteţi singur - să vă îmbrăcaţi (inclusiv încheia la şireturi şi la nasturi)? - spăla pe cap?				
Ridicare: Puteţi singur - să vă ridicaţi de pe scaun? - să vă urcaţi şi să vă daţi jos din pat?				
Mâncatul: Puteţi singur - să tăiaţi carnea? - să ridicaţi la gură o cană plină? - să deschideţi o cutie nouă de lapte?				
Mersul: Puteţi singur - să mergeţi pe teren plat? - să urcaţi 5 trepte?				
Igienă: Puteţi singur - să vă spălaţi şi să vă uscaţi pe corp? - să faceţi baie în cadă? - să vă aşezaţi şi să vă ridicaţi de pe toaletă?				
Ridicare: Puteţi singur - ajunge şi da jos un obiect de 2-3 kg (5 pounds) situat deasupra capului? - să vă aplecaţi pentru a ridica ceva de pe podea?				
Apucare: Puteţi singur - să deschideţi uşile de la maşină? - să deschideţi un borcan care a mai fost deschis anterior? - să deschideţi şi să închideţi un robinet?				
Activităţi: Puteţi singur - merge la cumpărături? - să vă urcaţi şi să coborâţi din maşină? - puteţi trebălui prin casă sau curte?				

Scanned with OKEN Scanner

La fiecare categorie se adună punctele şi se împart la numărul de întrebări.

În cazul în care se specifică „cu ajutorul unui obiect" sau „cu ajutorul unei alte persoane" se adaugă încă 2 puncte la categoria respectivă.

Se pot face menţiuni suplimentare de tipul:

- *cu ajutorul unui obiect*: baston, mergător, cadru, scaun cu rotile, ustensile speciale, scaune speciale, scaun de toaletă special, cadă specială, bare, mânere, sfori etc.;
- *cu ajutorul altei persoane* (caz în care se specifică pentru ce categorie de activitate).

Evaluarea se face astfel:

- 0 – fără nici o dificultate
- 1 – cu oarecare dificultate
- 2 – cu multă dificultate
- 3 – imposibil de efectuat

Aprecierea personală a activităţii bolii RADAI
(Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index)

Întrebări	Scală
1. În general, cât de activă a fost artrita dv. în ultimele 6 luni?	0-10
2. Legat de durere şi tumefacţie, cât de activă este artrita dv. astăzi?	0-10
3. Cum este durerea dv. articulară astăzi?	0-10
4. Aţi avut redoare când v-aţi trezit azi-dimineaţă? Dacă da, cât a durat?	0-6*
5. Indicaţi cât de intensă este durerea pe care o simţiţi azi în fiecare dintre ariile articulare de mai jos: - umeri, coate, pumn, degete, şolduri, genunchi, glezne, haluce**	0-48

* < 30 min = 1
30 min – 1 h = 2
1-2 ore = 3
2-4 ore = 4
> 4 ore = 5
toată ziua = 6

**

	Stânga				Dreapta			
	Fără	Uşoară	Moderată	Severă	Fără	Uşoară	Moderată	Severă
Umăr								
Cot								
Pumn								
Degete								
Şold								
Genunchi								
Glezne								
Haluce								

Răspunsurile la întrebările 4 şi 5 se transformă pe o scală 0-10. Cele 10 scoruri se adună şi se împart la numărul de întrebări.

Scanned with OKEN Scanner

Editor: Dr. M.C. Popescu-Drânda
Dr. Cristian Cârstoiu

Director executiv: George Stanca
Redactor şef: Ana-Maria Murariu

Redactor: Oana Cristina Plăcintă
Prepress: AMALTEA TehnoPlus
Coperta: Petronella Andrei
Tehnoredactare: Gabriela Căpitănescu
Paginare: Petronella Andrei, Tatiana Militaru
Producţie: Mihaela Conea
Distribuţie: Mihaela Stanca, Lucian Dumitrescu
Marketing: George Oancea

Scanned with OKEN Scanner

OP 13 – CP 145 Bucureşti
internet: www.amaltea.ro
email: office@amaltea.ro

Tipar: EMPIRE Print – RomExpo, Bucureşti
tel.: 021 / 316 96 40, 031 / 405 99 99
email: print@empire.com.ro

Scanned with OKEN Scanner

I s-a spus „cea mai chinuitoare dintre bolile care nu omoară", afirmaţie doar pe jumătate adevărată, pentru că, deşi dincolo de orice îndoială, poliartrita reumatoidă este extrem de chinuitoare, ea poate determina uneori şi moartea celor afectaţi.

Pentru specialişti boala este o provocare, care fascinează prin complexitatea mecanismelor patogenice, doar parţial elucidate, dar şi prin dinamismul şi spectaculozitatea progreselor terapeutice.

Pentru bolnavi, constituie o luptă continuă nu doar cu durerea, ci şi cu ameninţarea handicapului fizic, un tribut covârşitor care le schimbă definitiv şi radical existenţa.

Pentru societate reprezintă un cost enorm, căci cheltuielilor materiale li se adaugă preţul inestimabil al unei suferinţe ce afectează şi oameni tineri, obligaţi să-şi întrerupă prematur activitatea şi să apeleze la suportul public.

Lucrarea de faţă sintetizează experienţa dobândită în aproape 20 de ani de activitate dedicată studierii unor aspecte patogenice şi îngrijirii bolnavilor suferinzi de poliartrită reumatoidă, într-o clinică emblematică pentru reumatologia românească, o instituţie de prestigiu, în care tradiţia fondată de personalităţi ale medicinii din ţara noastră a fost continuată cu succes prin dezvoltarea unui centru de cercetare la standarde contemporane.